

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

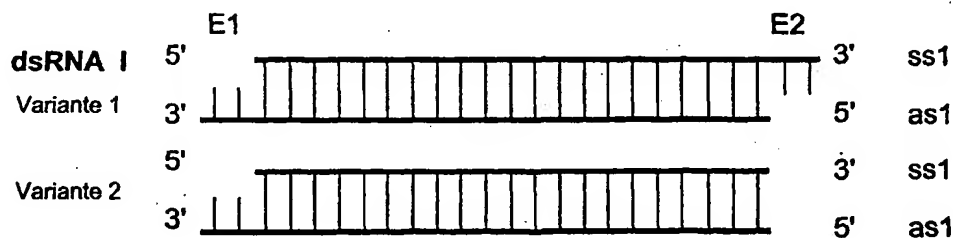
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonderes vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10 Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10 Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- 5 Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 15 Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fig. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- 35 Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteins (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden 25 Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit 30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, 35 Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-
ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der
Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-
tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs
modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-
bition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC
(European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)
und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche
Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)
verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment
in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-
hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins
(YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne
25 dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

15 Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 20 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, 25 25 pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : 30 Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUCU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUCU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.
10

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
15 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
20 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
25 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit
30

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999); Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

5 dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei

10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisaacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

25 dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH

30 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	2-19-2
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
ES-8	SQ170	(A) 5'- AAGUAAAAUUCGCGCUAU -3'	2⁵-19-2⁵
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
ES2A/ ES5B	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	0-22-2
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
K2	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-2
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der in vitro Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3'	1320-1342
	SQ142	3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1335-1318
Seq R2	SQ143	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3'	2599-2621
	SQ152	3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2621-2597
Seq R3	SQ144	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3'	3778-3799
	SQ145	3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3799-3776
Seq R4	SQ146	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3'	1320-1341
	SQ147	3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-
20 minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4
25 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

- Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.
- Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.
- Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.
- Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.
- Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.
- Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmlli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-
20 545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

- Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981). Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.
- 5
- Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS Lett.* 479, 79-82.
- 10
- Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984): Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.
- 15
- Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.
- 20
- Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.
- Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Annals of Oncology* 8: 1197-1206.
- 25
- Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.
- 30

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.
- 25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.
20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10
29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.
30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20
31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30
33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
- 10 56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 20 59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 25 60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 30 61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.
76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
30
77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10

80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15

81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

25

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

30

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.
84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.
85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.
86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.
87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psora-
10 len.

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
- 20 158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 25 159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 30 160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstan- det sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metasta- sierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulieren- de Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequen- zen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen

15

(ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

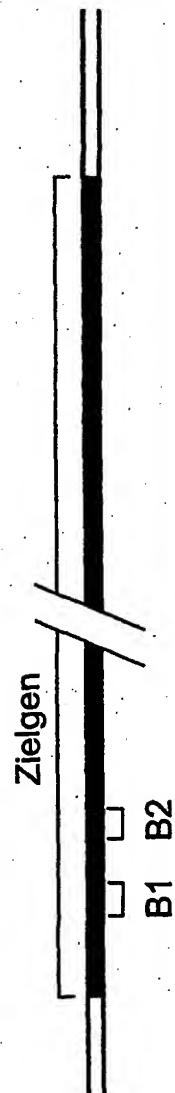
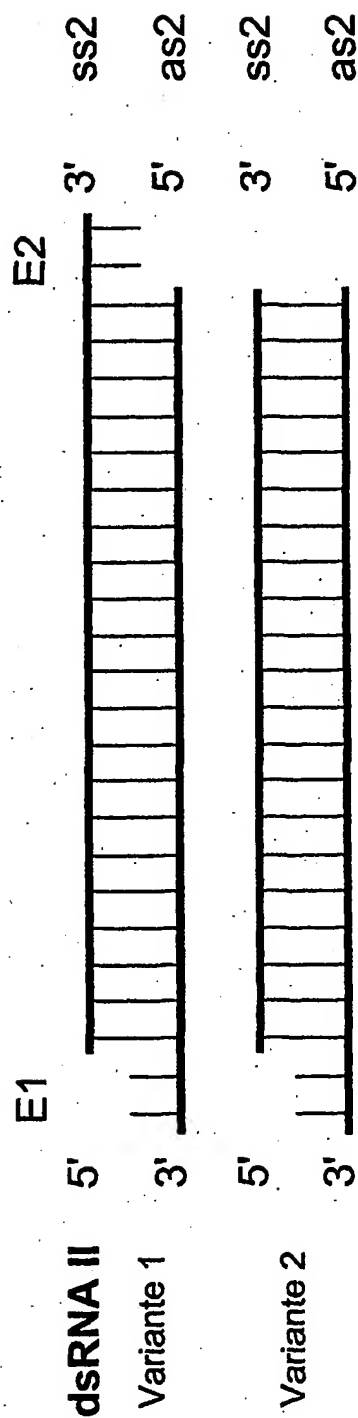
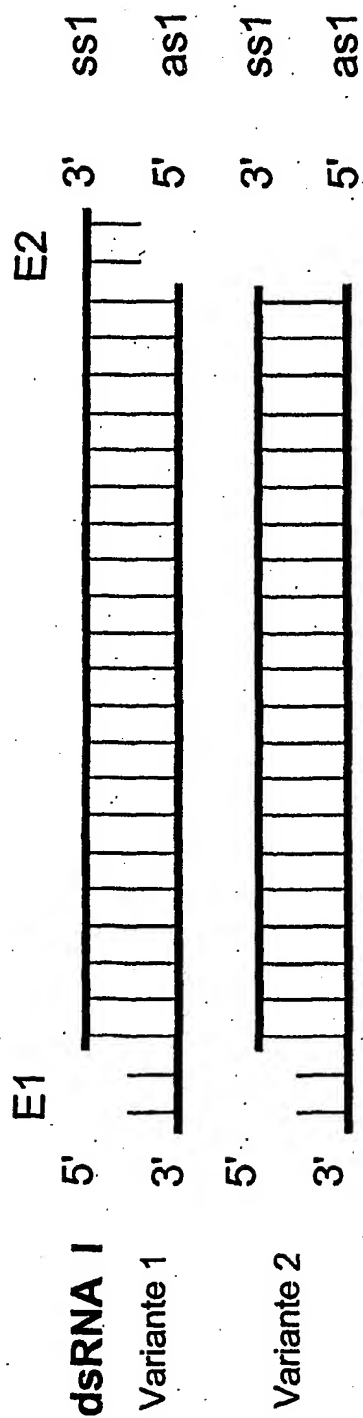
237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
25 chungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.



2/20

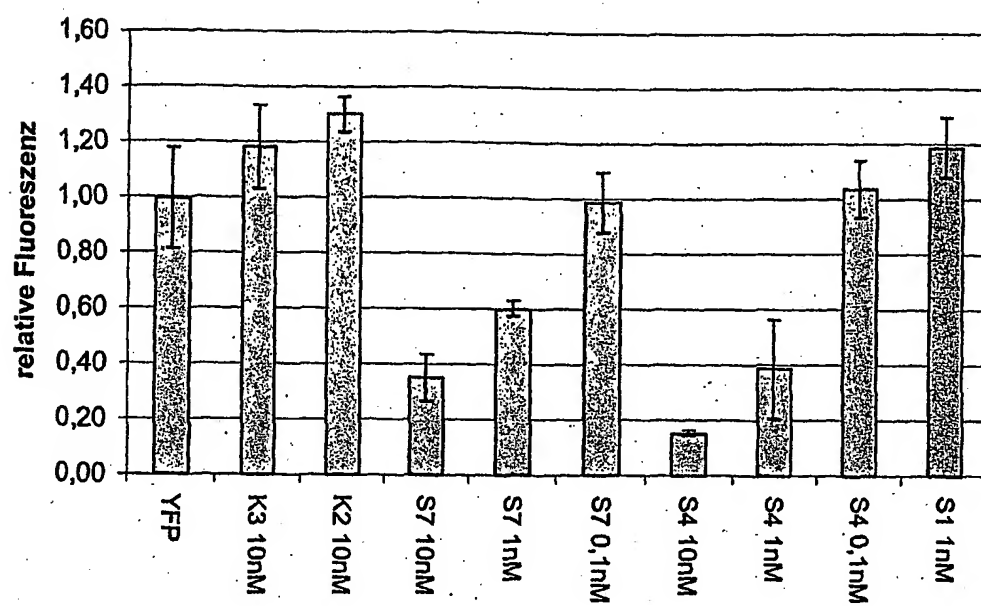


Fig. 3

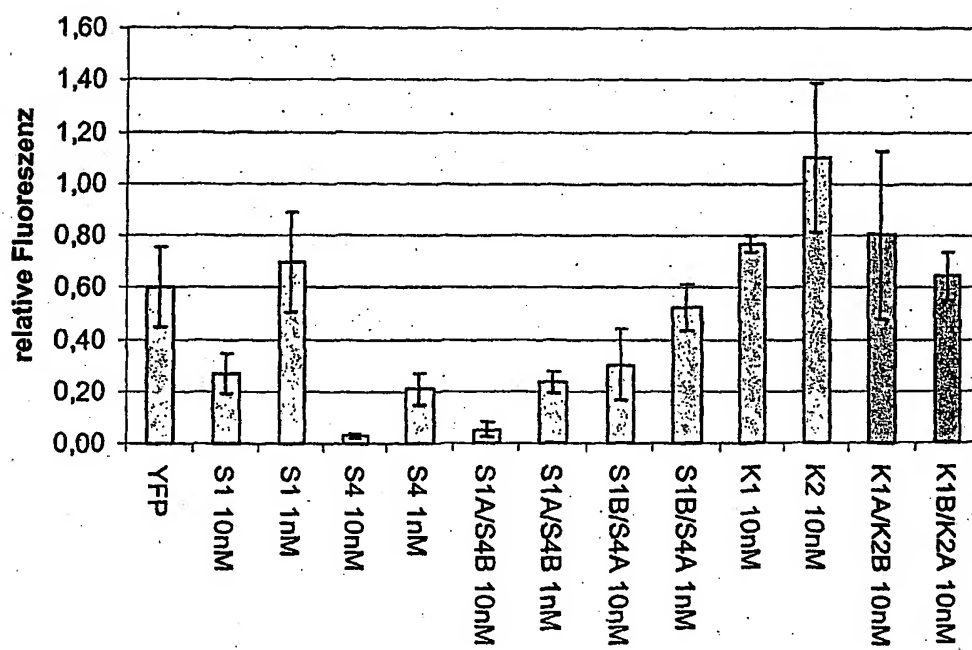


Fig. 4

3/20

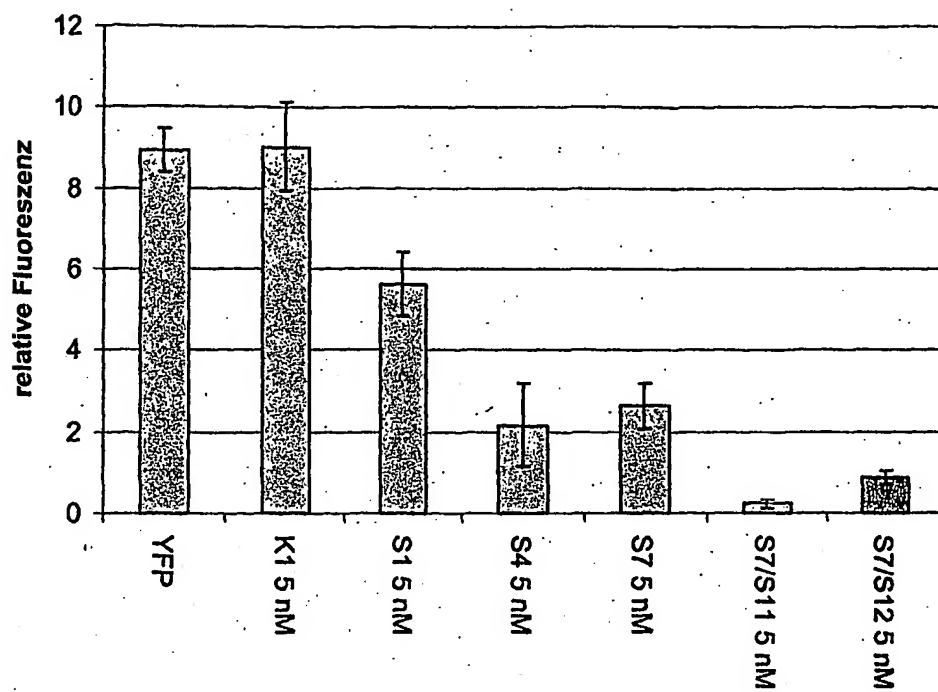


Fig. 5

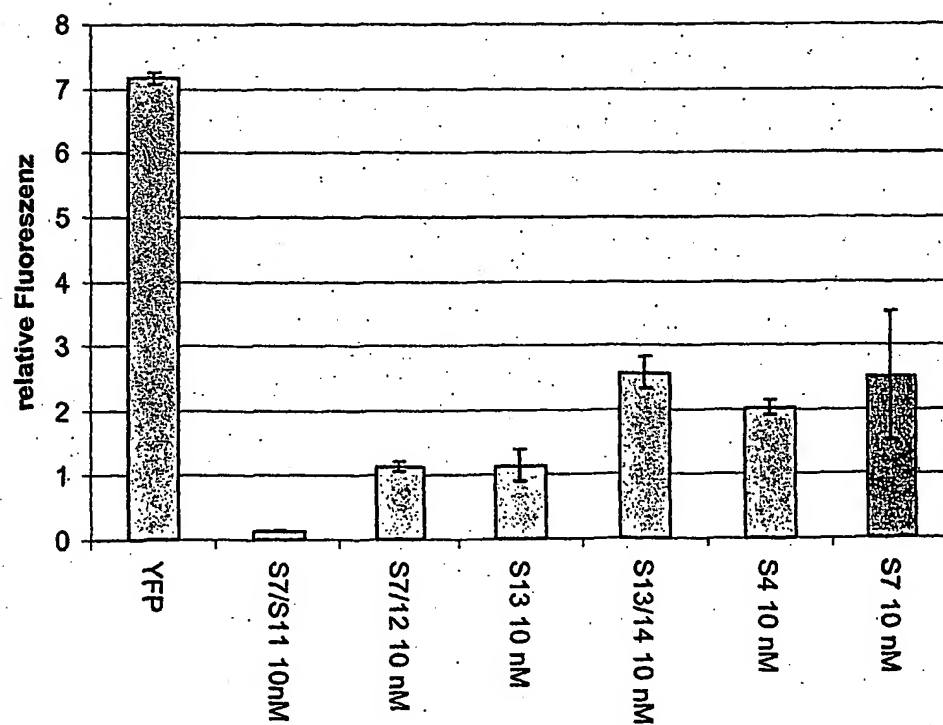


Fig. 6

4/20

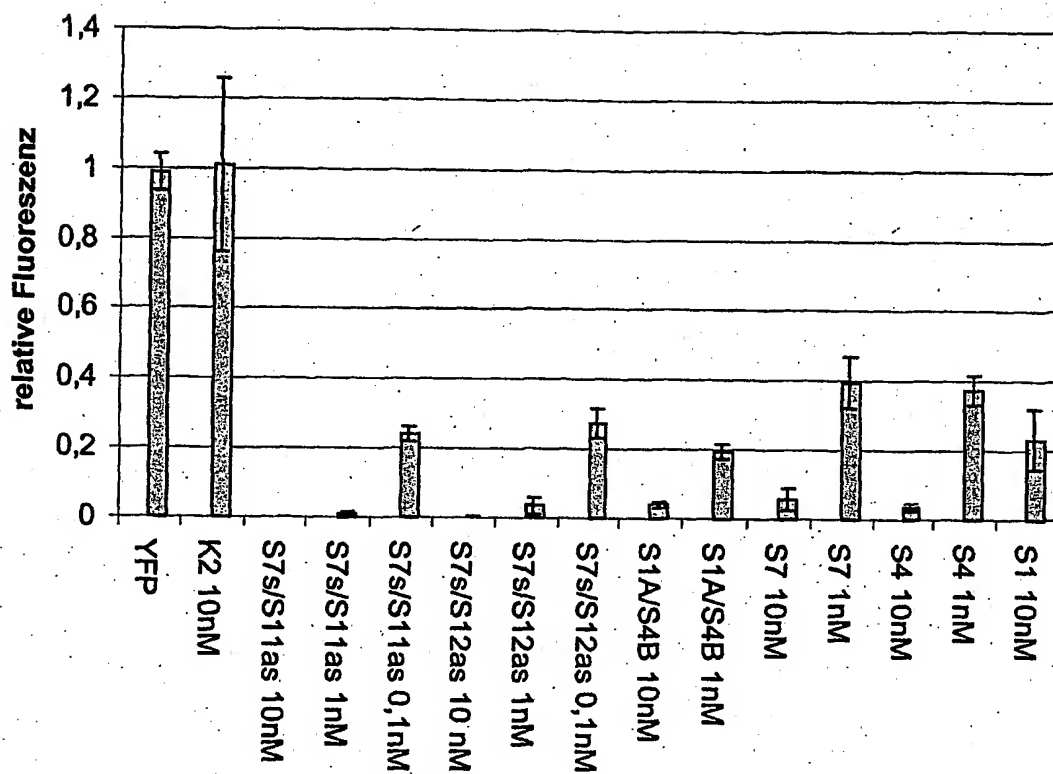


Fig. 7

5/20

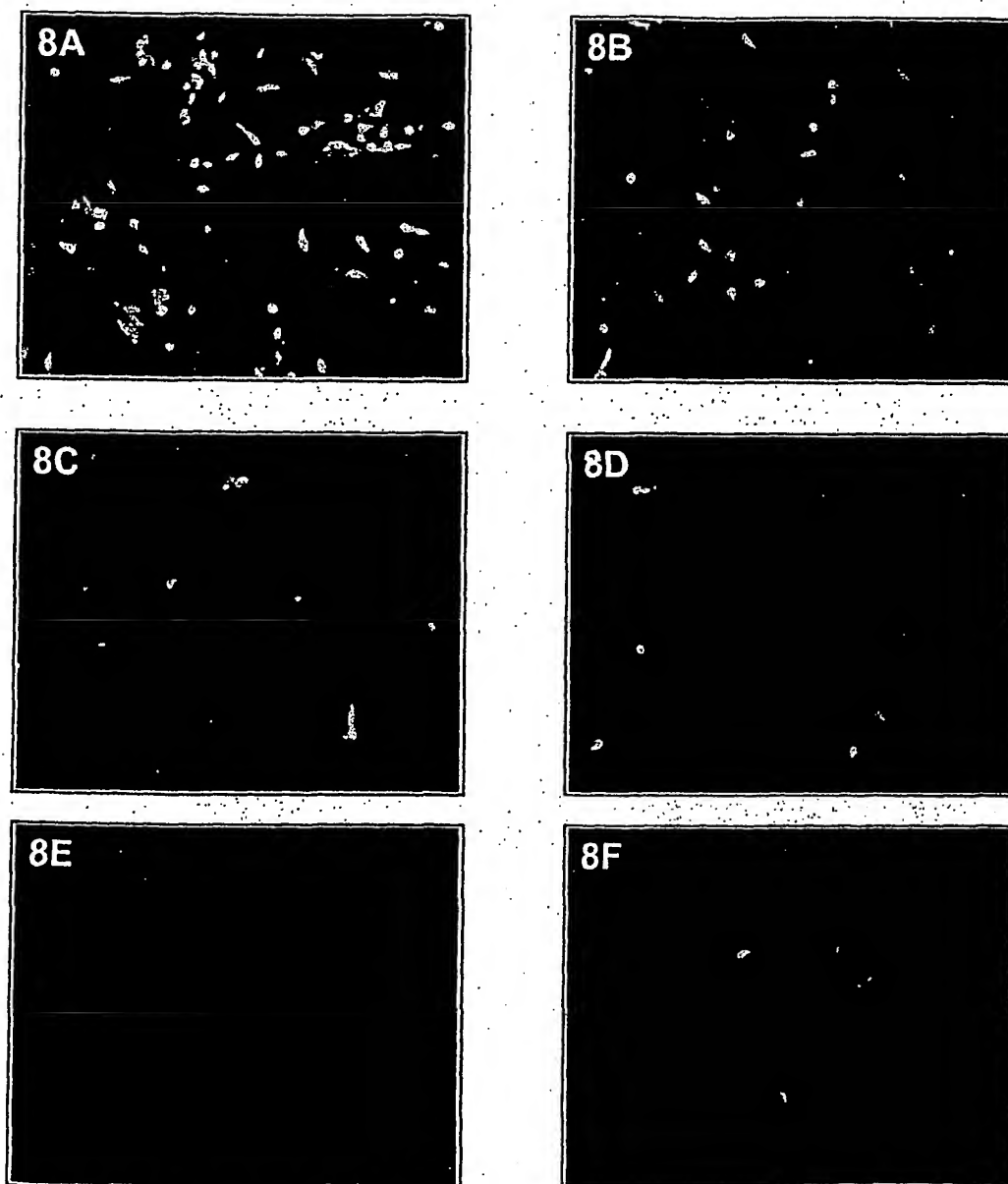


Fig. 8

6/20

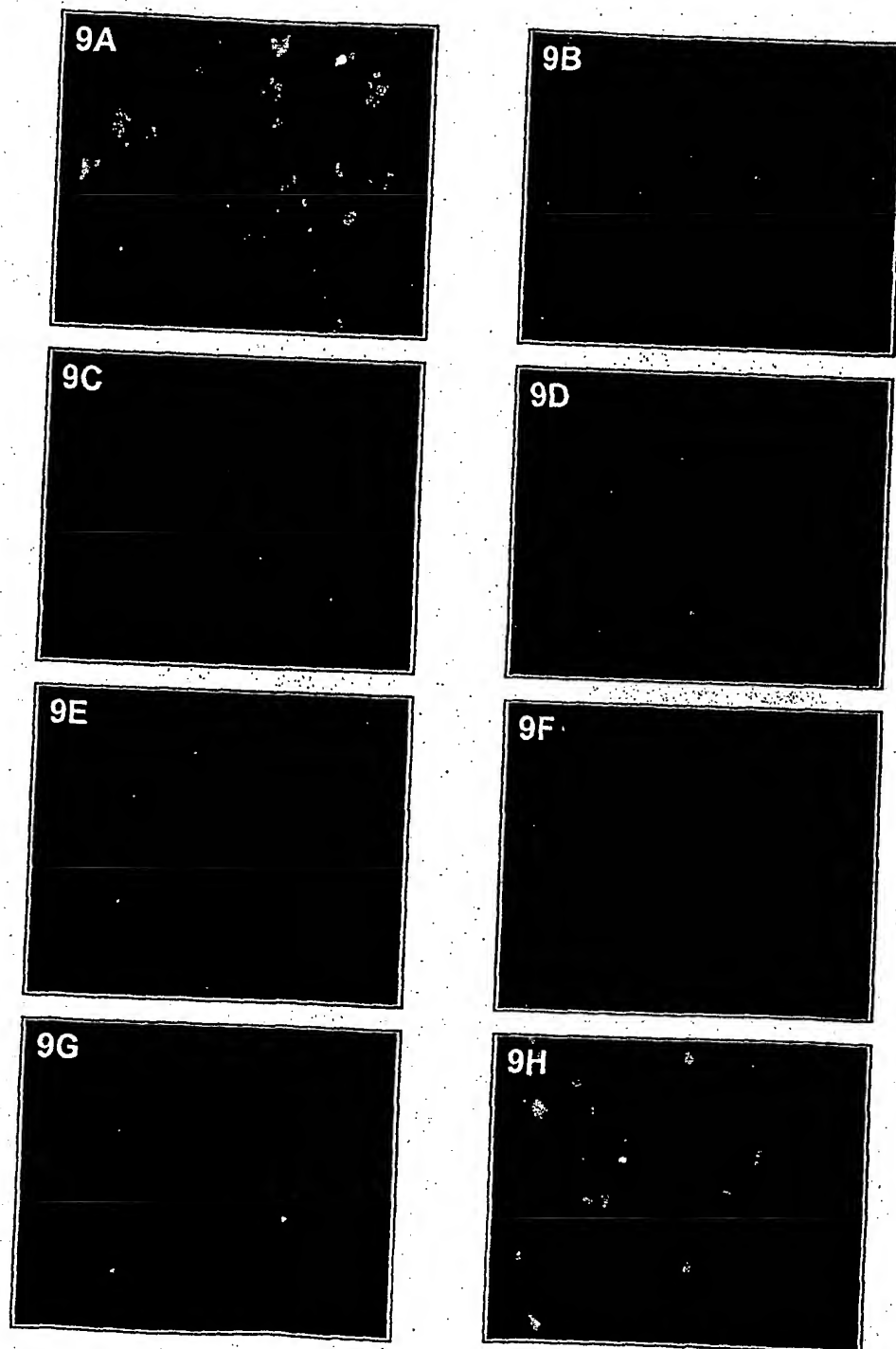


Fig. 9

7/20

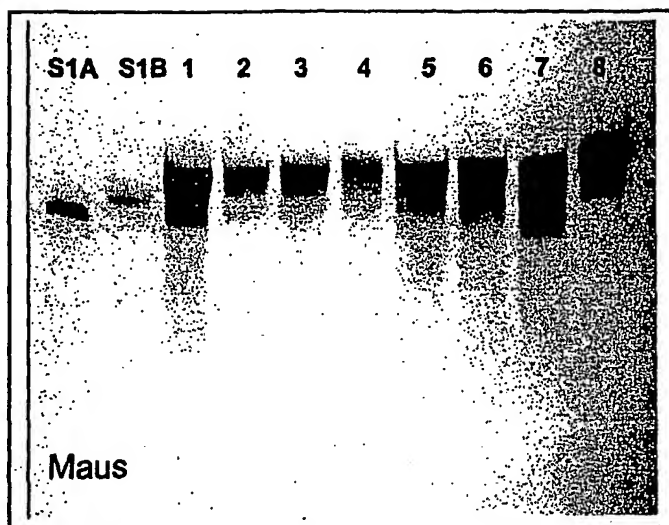


Fig. 10

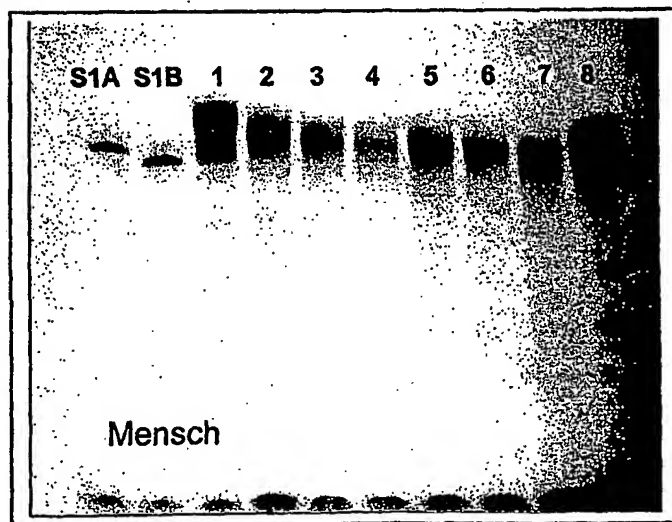


Fig. 11

8/20

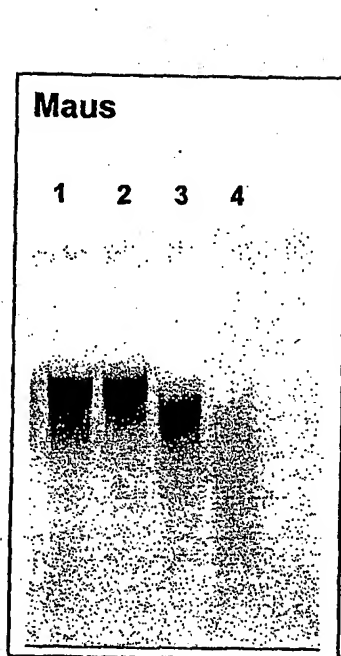


Fig. 12

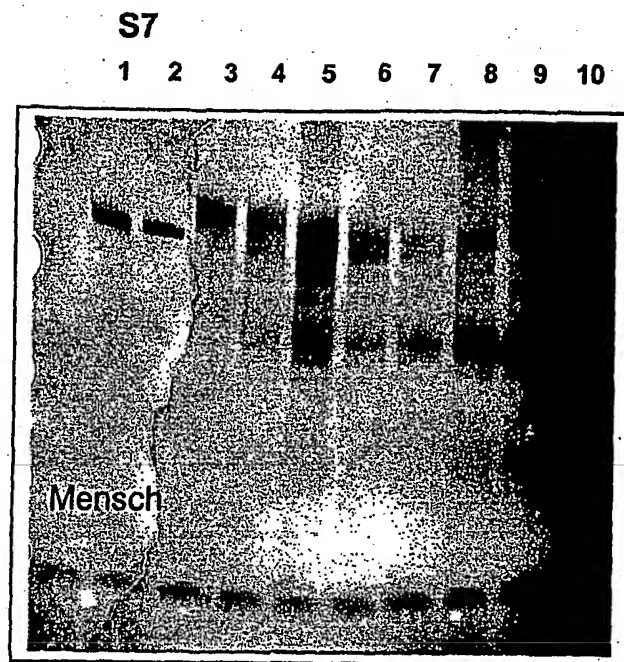


Fig. 13

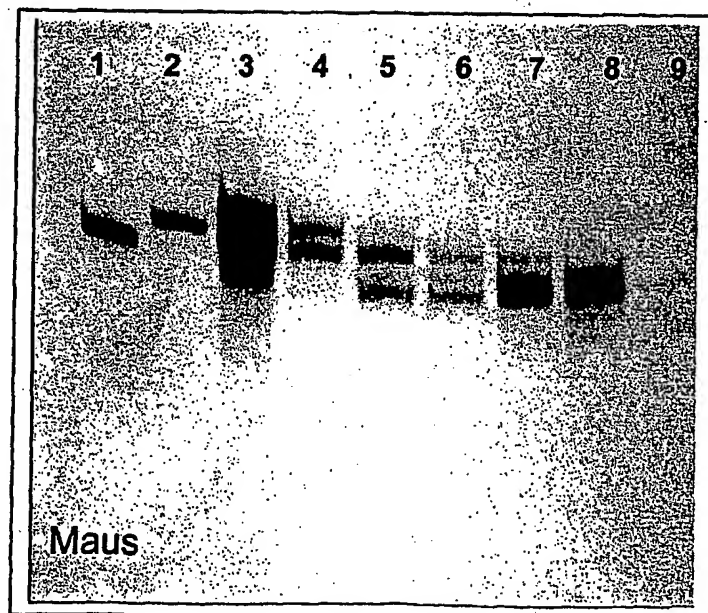


Fig. 14

9/20

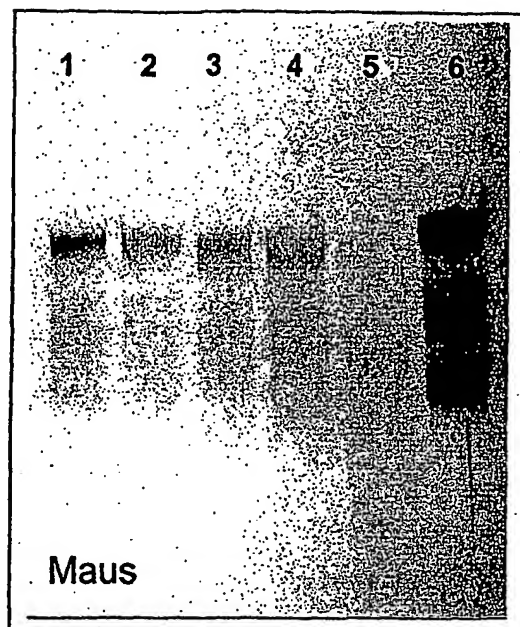


Fig. 15

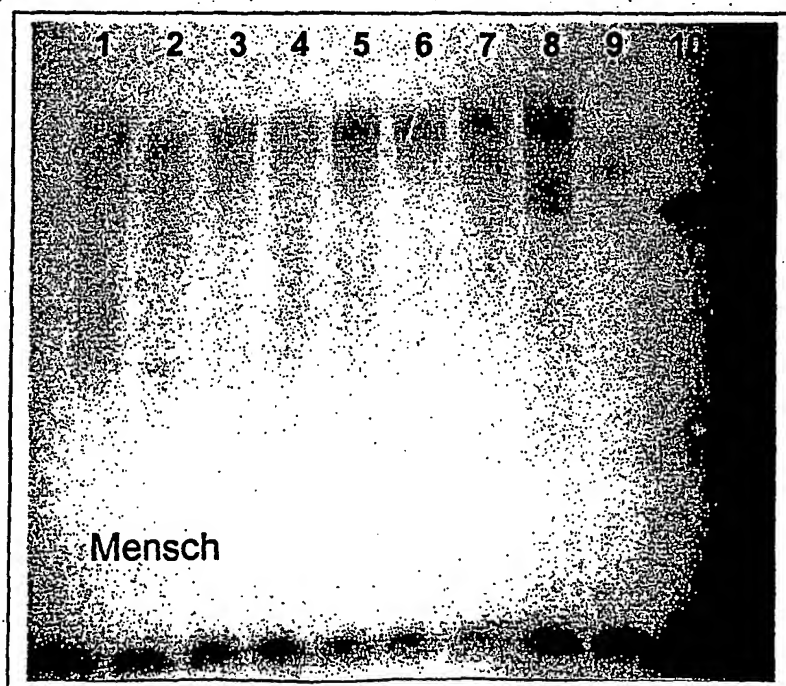


Fig. 16

10/20

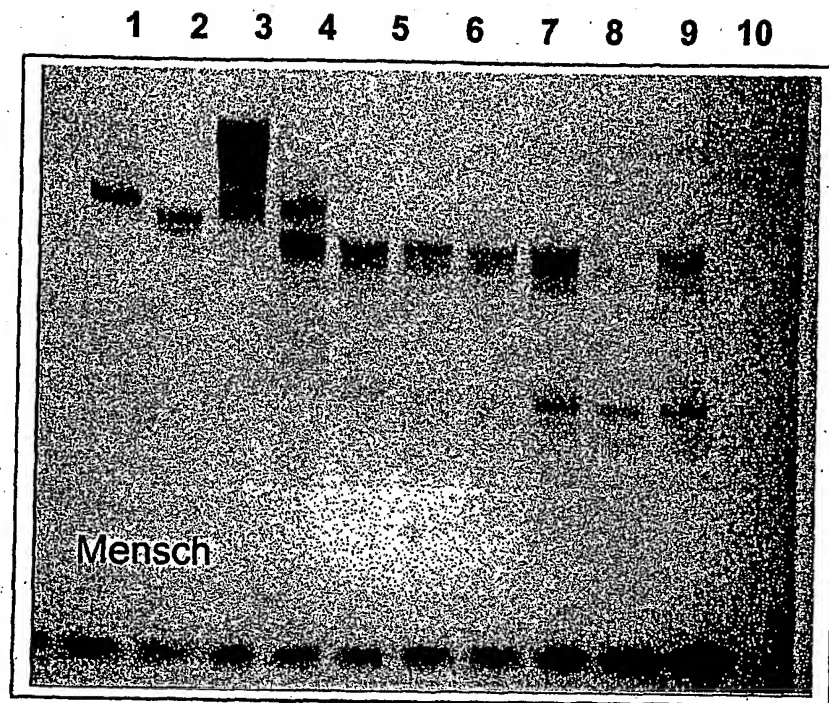


Fig. 17

11/20

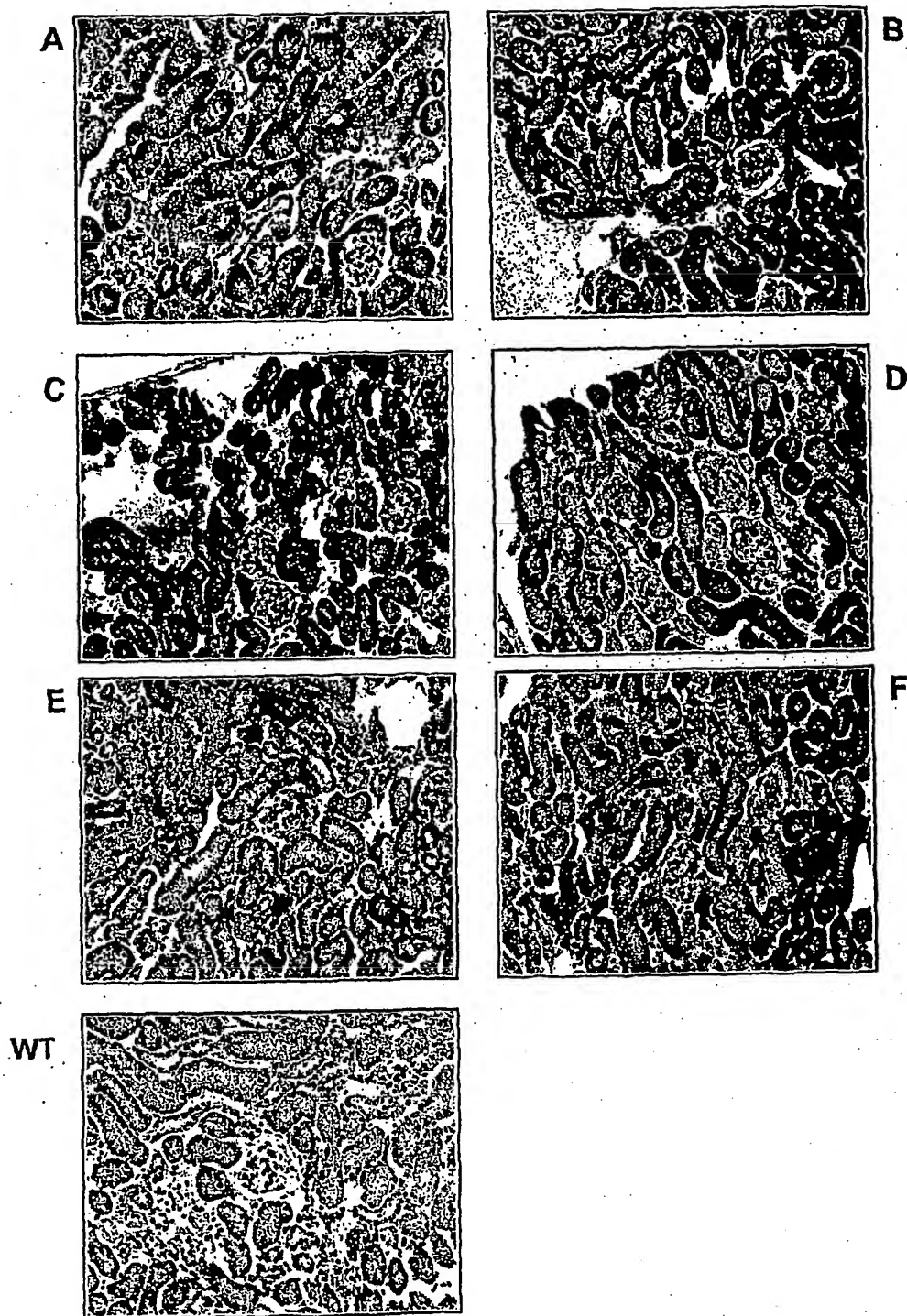


Fig. 18

12/20

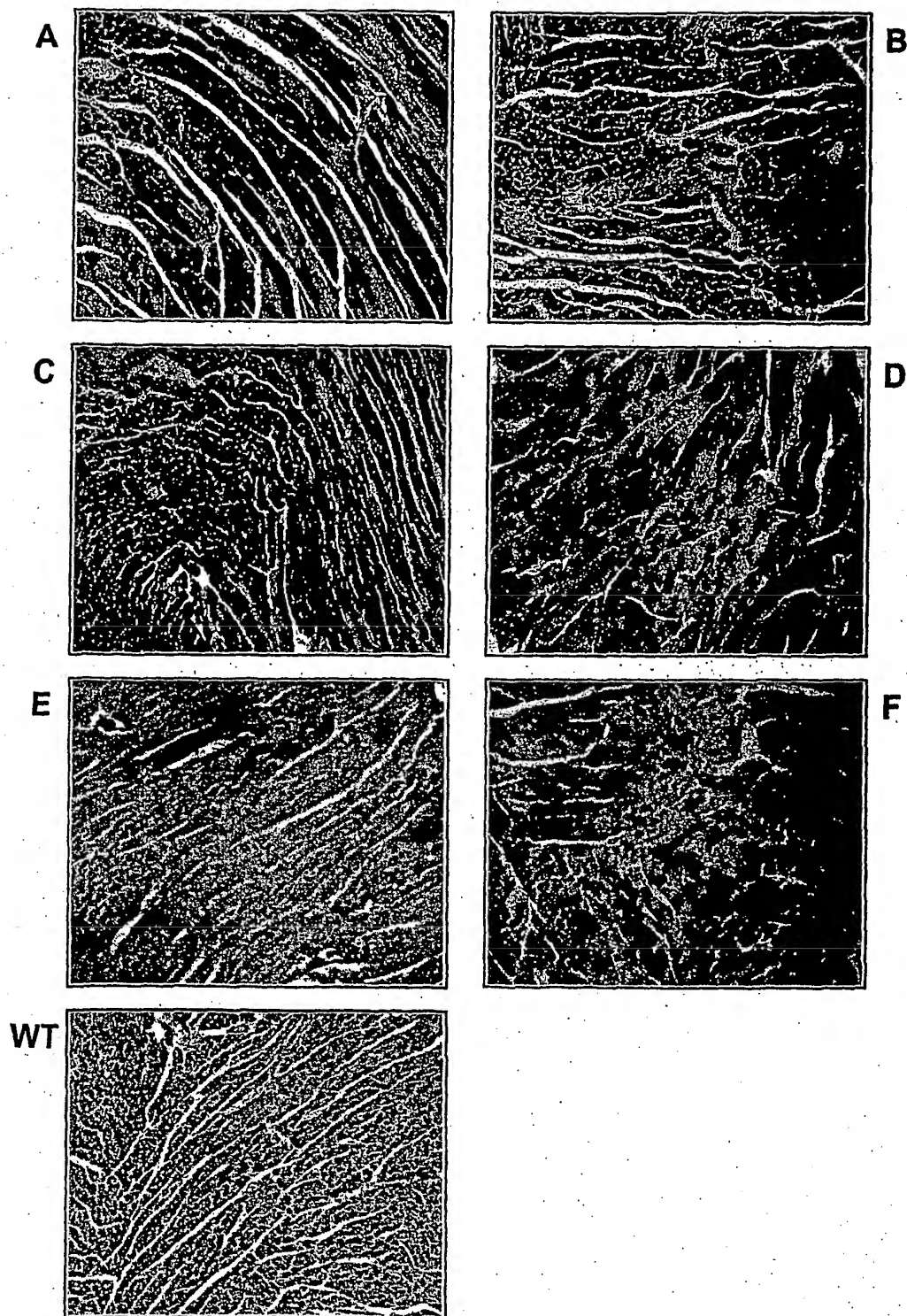


Fig. 19

13/20

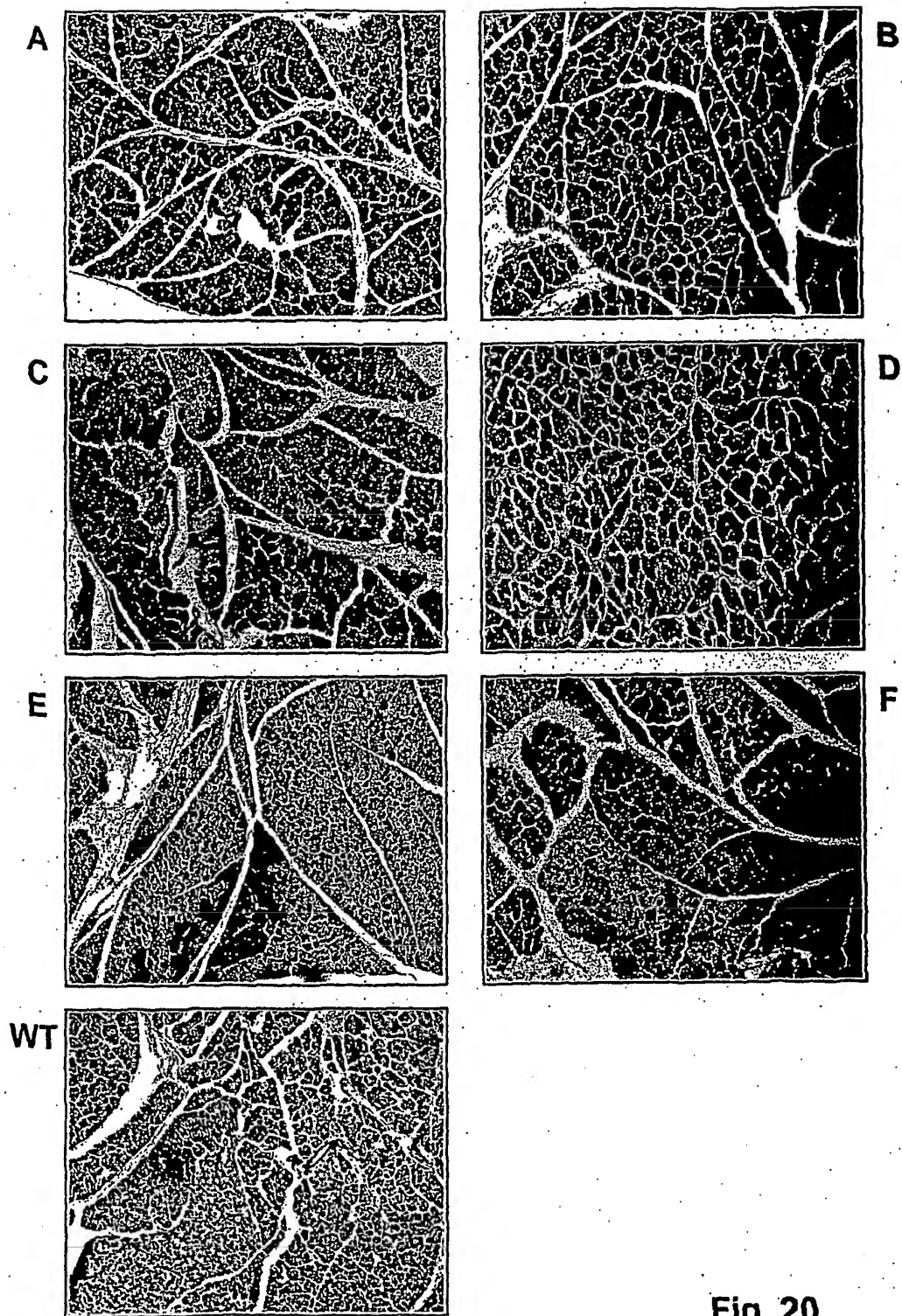


Fig. 20

14/20

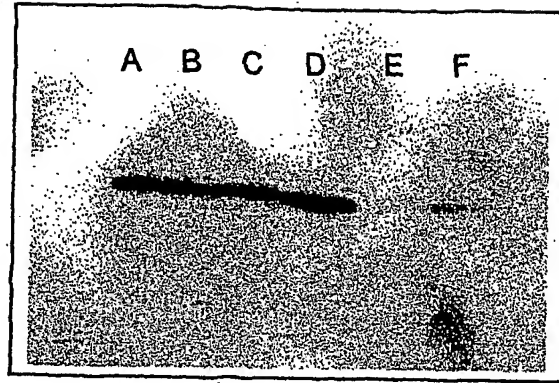


Fig. 21

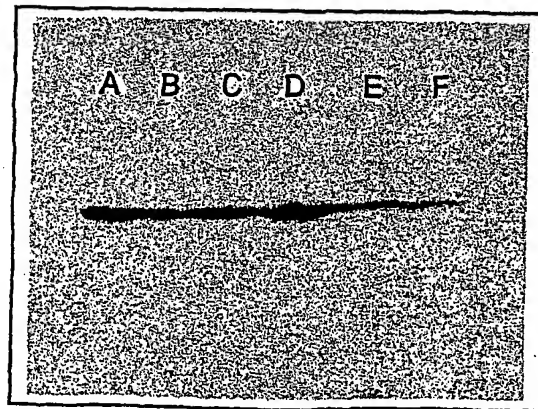


Fig. 22

15/20

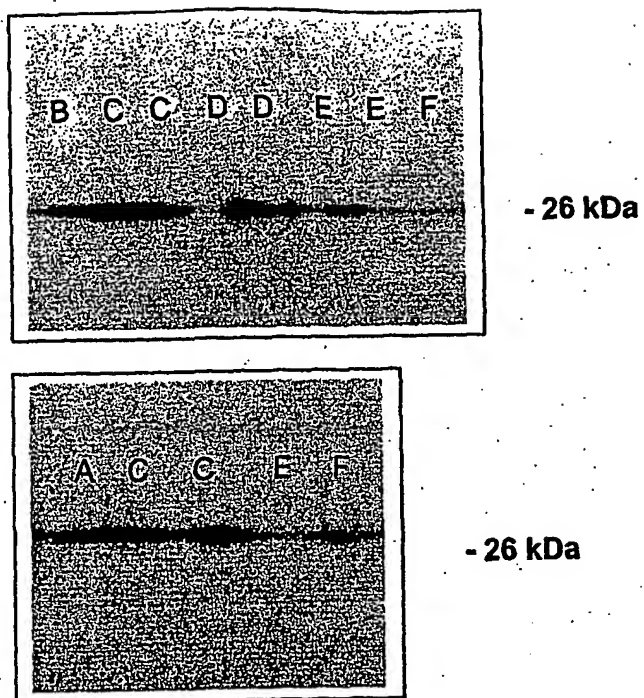


Fig. 23

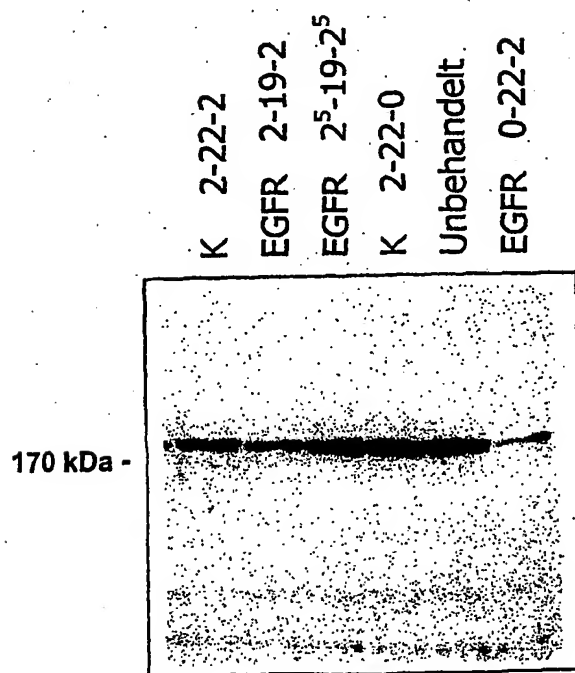


Fig. 24

16/20

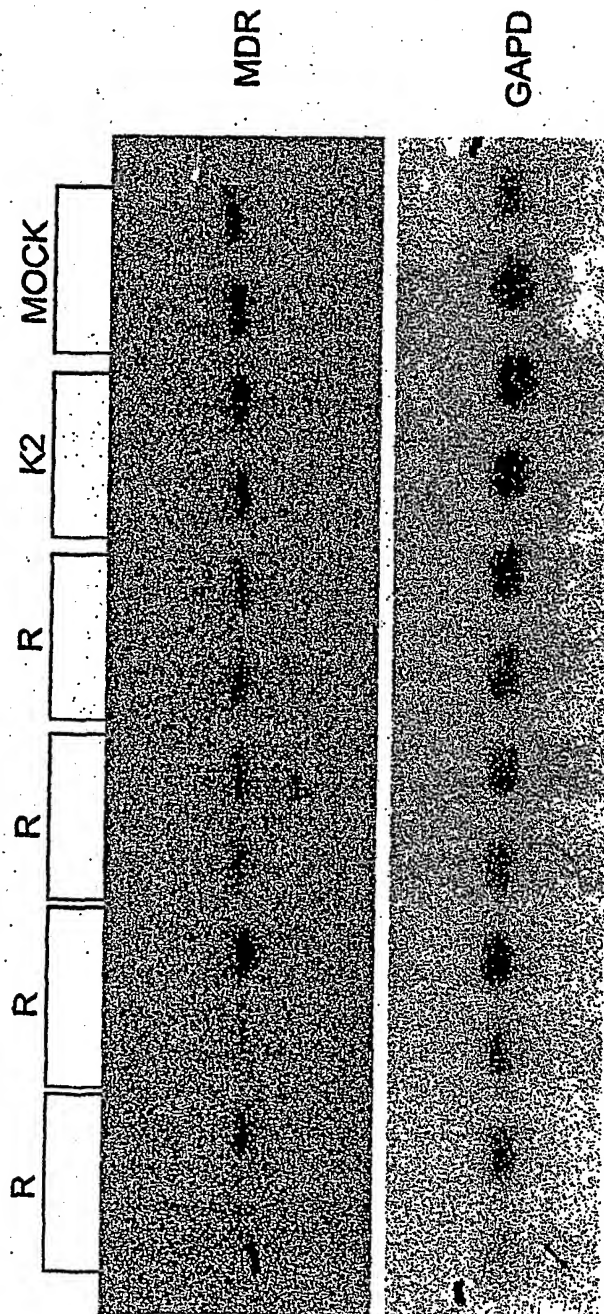


Fig. 25a

17/20

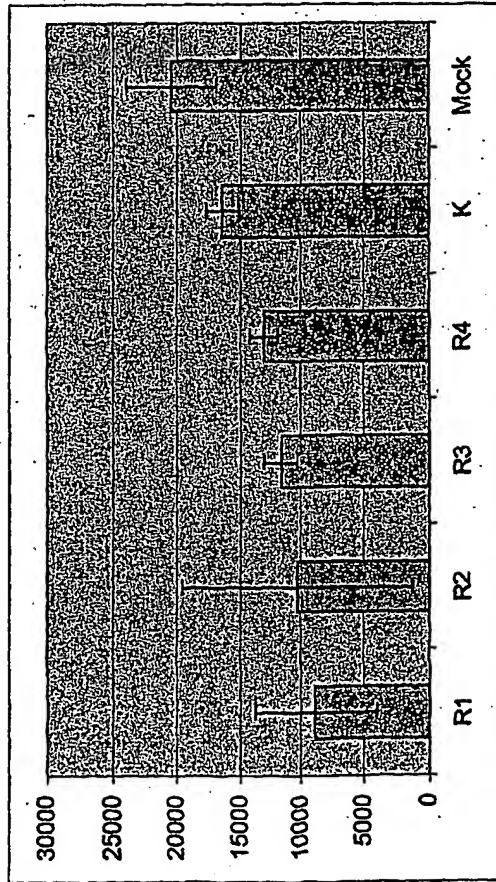


Fig. 25b

18/20

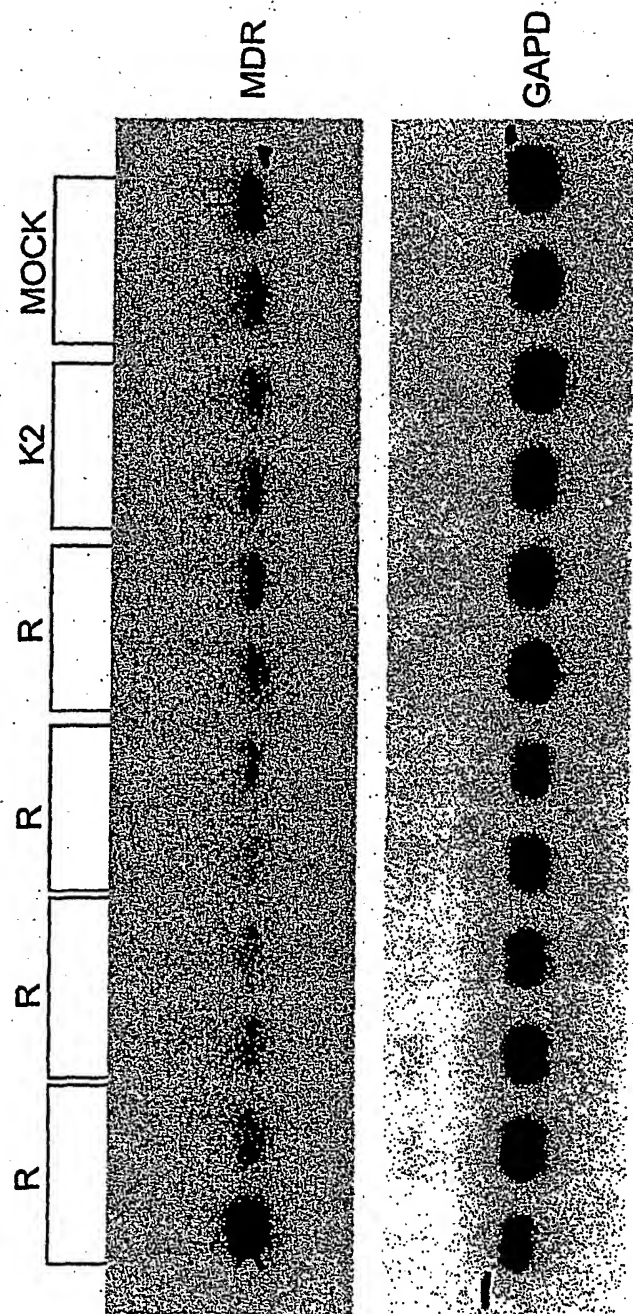


Fig. 26a

19/20

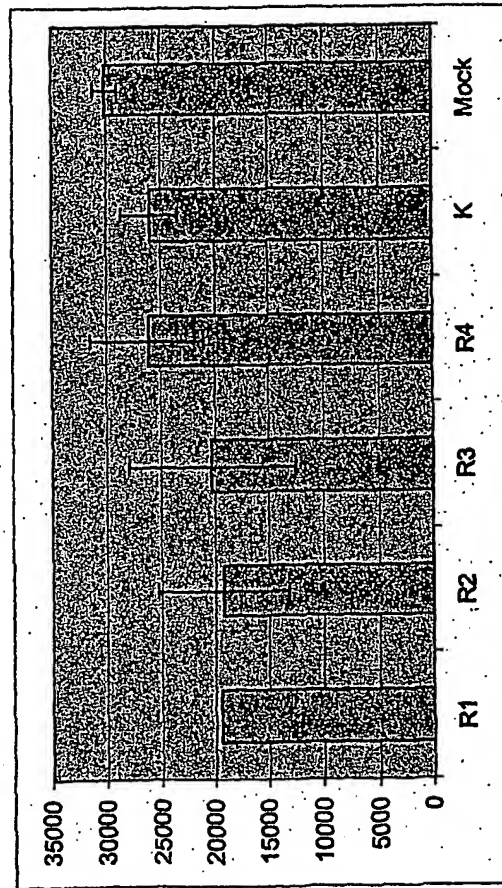
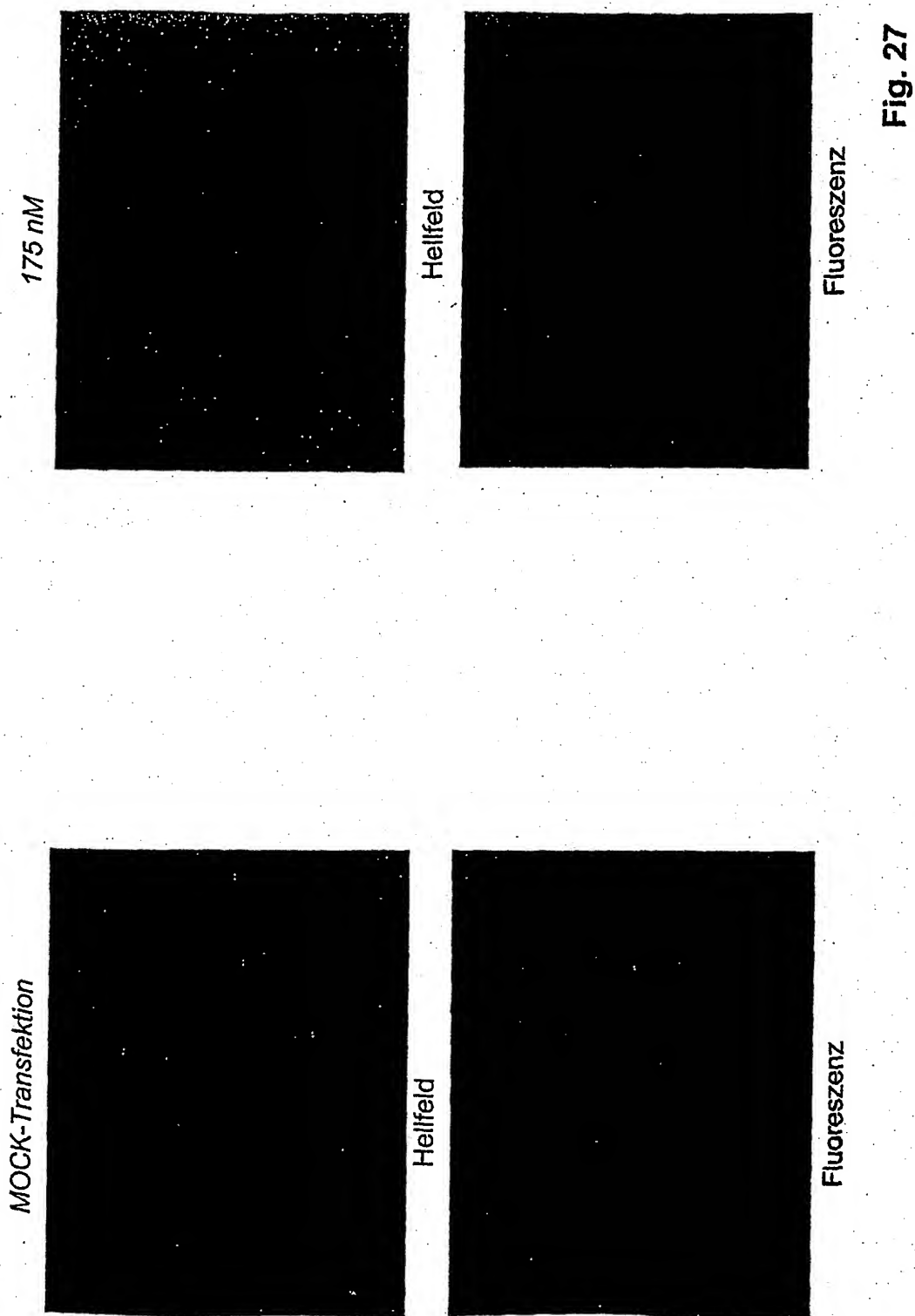


Fig. 26b

20/20



SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

atggagcggc	gctggccccct	ggggctaggg	ctggtgctgc	tgctctgggc	cccgtgccc	60
ccgggggggc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggtatcccc	aaaagatggg	tgagtggaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgcccc	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcacccgtg	gggactgcaa	gagtttccct	ggggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
acottcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
ctctacctcg	ctttccacaa	cccggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
ccgcctgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcaggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga	780
cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tgttgccctg	840
cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccaggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgtc	agggcacagc	acaggacggg	1140
gggccttgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cgggggcccg	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcatgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcca	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgaacctg	ggcgggggtc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtacc	agatggttct	agaaccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
ttgctgcttg	ggattctcgt	tttcgggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
cacgtgaccg	ggccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggg	1800
acctccaggc	atacaggagg	cctgcacagg	gagccttgga	ctttaccogg	aggctggtct	1860
aattttcctt	cccggggagct	tgatccagcg	tggtctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

5 ggagagtttg gggaagtgtg tgcagggacc ctcaggctcc ccagccagga ctgcaagact 1980
gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccagggtggc agtgggtggaa cttccttcga 2040
gaggcaacta tcatggggcca gtttagccac ccgcatattc tgcactctga aggcgtcgtc 2100
acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160
ttcctgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220
atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280
agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgactttgg cctgactcgc 2340
ctcctggatg actttgatgg cacatacgaa acccaggag gaaagatccc tatccgttgg 2400
acagcccctg aagccattgc ccatcggatc ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460
10 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520
caggagggtta tgaagagcat tgaggatggg taccggttgc cccctcctgt ggactgccct 2580
gcccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640
ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcca acccccactc cctgcggacc 2700
attgccaact ttgaccccag ggtgactctt cgccctgcca gctgagtggt ctcagatggg 2760
15 atcccgtatc gaaccgtctc tgagtggctc gagtccatac gcatgaaacg ctacatcctg 2820
cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgctgaggac 2880
ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940
ggattcaagg actga 2955

20 <210> 2
<211> 3042
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> ephrin A2
<310> XM002088

30 <400> 2
gaagttgccc gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcgtgc aggcgtgccc 60
gtgtgcggga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcgg catggagctc 120
caggcagccc gcgcctgctt cgccctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggccgcggcg 180
35 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240
ctcacacacc cgtatggcaa aggggtgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300
atctacatgt actccgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360
aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagt t tactgtact 420
gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tcttgaagg agactttcaa cctctactat 480
40 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac ttcagaagc gcctgttcac caagattgac 540
accattgccc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttgc aggcacgcca cgtgaagctg 600
aacgtggagg agcgtctcgt ggggcccgtc acccgcaaag gcttctacct ggccttccag 660
gatatcgggt cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720
ctgctgcagg ccttgcccca cttccctgag accatcgccg gctctgatgc accttccctg 780
45 gccactgtgg ccggcacctg tgtggaccat gccgtggtgc caccgggggg tgaagagccc 840
cgtatgcact gtgcagtga tggcgagtgg ctggtgcccc ttgggcagtg cctgtgccag 900
gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgcctggatt ttttaagttt 960
gaggcatctg agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc cctgaggggt 1020
gccacctctt gcgagtgtga ggaaggcttc ttccgggcac ctgaggaccc agcgtcgatg 1080
ccttgccacac gacccccctc cggccacac tacctcacag ccgtgggcat gggtgccaag 1140
50 gtggagctgc gctggacgcc cctcaggac agcgggggccc gcgaggacat tgtctacagc 1200
gtcacctgcg aacagtgtct gcccgagtct ggggaatgcg ggccgtgtga ggccagtgtg 1260
cgctactcgg agctcctcca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320
ccccacatga actacacctt caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggtaacc 1380
agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagccccc caaggtgagg 1440
55 ctggaggggc gcagcaccac ctgccttagc gtctcctgga gcatcccccc gccgcagcag 1500
agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaagg gagactccaa cagctacaat 1560
gtgcgcgcga ccgagggttt ctccgtgacc ctggacgacc tggccccaga caccacctac 1620
ctgggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680
60 ttccagacgc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740
gggtgtgtcc tgcctctggg gctggcagga gttggcttct ttatccaccg caggaggaag 1800
aaccagcgtg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860
cccctgaaga catagctgga cccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gaggaggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tgggcccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 5 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcacc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgccccgg aggcattttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca ttggggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc cgcgcccaag 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg cccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctccgagggg 2820
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccgggta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggggtgc gctgccgggc caccagaagc gcatcgcta cagcctgctg 3000
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042
 20
 <210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233
 30
 <400> 3
 atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctacagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtgg tgtggatgaa 180
 35 cattacacac ccatacaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttactctac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catggggtga aatttcgaga gcactagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctact aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacgggtacc catggactcc 660
 cagtcctctg tggaggttag aggtcttctg gtcaacaatt ctaaggagga agatccctca 720
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcttgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgtc gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtg cgcctcaca gttctactca ggaagatgg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gtttgtacc cactccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaataaaa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gccctggac acaggaggcc ggaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttctcc ctgcacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agacctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgcgtc ggtcagcatc acaactaatc aggtgctcc atcactgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaact actatgaaaa gcaggaaaca 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaaccga gcccgaaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620
 caagtgggtc tgatcgccat ttcagcggca gttagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gaggtttcca aggaattgga tgccaccaac 1860

	atatccattg	ataaagtgtg	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggtcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggttacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tggtgacagt	tgaccacccc	2040
5	aatatcattc	gactggaagg	agttgttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgctacagaa	2100
	tacatggaga	atggtttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgcca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcactctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtg	2280
	aaggtttctg	atctcggact	ttcgcgtgtc	ctggaggatg	acccagaagc	tgcttataca	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcaggtgg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgcccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tgccagaaag	acaggaacaa	cagacccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttcttg	accaaagcaa	tgtggatata	tctaccttcc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatgggtgtc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttgggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaaccacgc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggtcagag	ggtgtatatt	120
35	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttcagg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggaacat	300
	ggtgacagaa	tcatgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggtttttacc	tggtttttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtccgtgtg	420
	ttctataaaa	agtgtccact	cacagtccgc	aatctggccc	agtttctcta	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgtcttccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatgggtgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgccatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaagcttg	caaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaat	gcccacccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgctcccc	tgaacttgat	ttcaaatgtc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacaggtgg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtgggtatg	caagaaatgt	ggagctgggtg	acccagcaa	gtgccgaccc	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	cacccacagc	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
50	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
	tccaaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtca	caagatacag	tgtggcactg	1200
	gcttggctgg	aaccagatcg	gcccattggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcggg	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaaccctct	cacttccatc	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccgatc	1440
	attggagatg	gggctaactc	cacagtcctt	ctggtctctg	tctcgggcag	tgtgggtgctg	1500
	gtggtaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggtg	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcatcc	1680
60	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggagtg	gttgaatttg	gtgaggatag	cagtgggcgt	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttctcgtagt	gaggccagca	tcattgggaca	gtttgaccat	1860

ccgaacatca ttcacttggga aggcgtggtc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920
 gagtacatgg agaattggctc cttggatgca ttcttcagga aaaatgatgg cagatttaca 1980
 gtcattcagc tgggtgggcat gcttcgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040
 atgagctatg tgcattcgtga tctggccgca cggaaacatcc tggatgaacag caacttggtc 2100
 5 tgcaaatgtg ctgatttttg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160
 accaccaggg gtggcaagat tcctatocgg tggactgcgc cagaagcaat tgcctatcgt 2220
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgatgtcg 2280
 tacggggaga ggccctattg ggatatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340
 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc cccattggcg tccaccagct gatgctagac 2400
 10 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catgttggac 2460
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacaggga cggagagctc cagacctaac 2520
 actgccttgt tggatccaag ctccctgaa ttctctgctg tggatcagc gggcgattgg 2580
 ctccaggcca ttaaaatgga ccgtataag gataacttca cagctgctgg ttataccaca 2640
 ctagaggctg tggatgcacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattggat cagagccatc 2700
 15 acgcaccaga ataagatttt gagcagtgtc caggcaatgc gaacccaaat gcagcagatg 2760
 caccggcagaa tggttcccgt ctga 2784

<210> 5
 20 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A7
 <310> XM004485

<400> 5
 30 atgggtttttc aaactcggta cccttcatgg attattttat gctacatctg gctgctccgc 60
 tttgcacaca caggggaggc gcaggctgcg aagggaagtac tactgctgga ttctaaagca 120
 caacaaacag agttggagtg gatttcctct ccacccaatg ggtgggaaga aattagtggg 180
 ttggatgaga actatacccc gatacgaaca taccagggtg gccaaagtcat ggagcccaac 240
 caaaacaact ggctgaggac taactggatt tccaaaggca atgcacaaag gatttttgta 300
 gaattgaaat tcacccctgag ggattgtaac agtcttctctg gagtactggg aacttgcaag 360
 35 gaaacattta atttgtagta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420
 aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480
 ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaaag 540
 ggattctatc ttgcctttca ggatgtaggg gcttgcatac ctttgggttc tgtcaaagtg 600
 tactacaaga agtgctgggc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgact 660
 40 gggttcagaat tttcctcttt agtcgagggt cgaggagacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720
 gaagcggaaa acgccccag gatgcactgc agtgacagaag gagaatgggt agtgcccat 780
 ggaaaatgta tctgcaaagc aggtaccag caaaaaggag acacttgtga accctgtggc 840
 cgtgggttct acaagtcttc ctctcaagat cttcagtgtc ctcgttgtcc aactcacagt 900
 ttttctgata aagaaggctc ctccagatgt gaattgtgaag atgggtatta cagggctcca 960
 45 tctgaccac caccgttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020
 aacatcaacc aaaccacagt aagtttggaa tggagtccct ctgcagacaa tgggggaaga 1080
 aacgatgtga cctacagaat attgtgtaag cgggtcagtt gggagcaggg cgaatgtgtt 1140
 ccctgtggga gtaacattgg atacatgccc cagcagactg gattagagga taactatgtc 1200
 actgtcatgg acctgctagc ccacgctaata tctacttttg aagttgaagc tgtaaatgga 1260
 50 gtttctgact taagccgac ccagaggctc tttgctgctg tcagtatcac cactggtcaa 1320
 gcagctccct cgcaagtggg tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagggtcgag 1380
 ctttctctggc aggaaccaga gcatcccaat ggagtcacga cagaatatga aatcaagat 1440
 tacgagaaag atcaaaagga acggacctaac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500
 tccattaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgct 1560
 55 gctgggttatg gaaattacag tcccagactt gatgttgcta cactagagga agctacagg 1620
 aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgtgtg 1680
 gttgctgtag ctgggacctt cattttgggt ttcattggtc ttggcttcat cattgggaga 1740
 aggcactgtg gttatagcaa agctgaccaa gaagcggatg aagagcttta ctttcatttt 1800
 aaatttccag gcacaaaaac ctacattgac cctgaaacct atgaggaccc aaatagagct 1860
 60 gtccatcaat tcgccaagga gctagatgcc tcctgtatta aaattgagcg tgtgattgg 1920
 gcaggagaat tcggtgaagt ctgcagtggc cgtttgaaac ttccagggaa aagagatgtt 1980
 gcagtagcca taaaaacctt gaaagttggg tacacagaaa aacaaaggag agactttttg 2040

5 tgtgaagcaa gcatcatggg gcagtttgac caccctaatg ttgtccattt ggaaggggtt 2100
 gttacaagag ggaaaccagt catgatagta atagagttca tggaaaatgg agccctagat 2160
 gcattttctca ggaaacatga tgggcaattt acagtcattc agttagtagg aatgctgaga 2220
 ggaattgtctg ctggaatgag atattttggct gatattgggat atgttcacag ggaccttgca 2280
 gctcgaata ttcttgtcaa cagcaatctc gtttgtaaag tgtcagattt tggcctgtcc 2340
 cgagttatag aggatgatcc agaagctgtc tatacaacta ctggtggaaa aattccagta 2400
 aggtggacag caccgaagc catccagtag cggaattca catcagccag tgatgtatgg 2460
 agctatggaa tagtcatgtg ggaagttagt tcttatggag aaagacctta ttgggacatg 2520
 tcaaatcaag atgttataaa agcaatagaa gaaggttatc gtttaccagc acctatggac 2580
 10 tgccagctg gccttcacca gctaattgtt gatgtttggc aaaaggagcg tgctgaaagg 2640
 ccaaaatttg aacagatagt tgggaattcta gacaaaatga ttcgaaacct aaatagtctg 2700
 aaaactcccc tgggaacttg tagtaggcca ataagccctc ttctggatca aaacactcct 2760
 gatttcacta ctttttgttc agttggagaa ttggtacaag ctattaagat ggaaagatat 2820
 aaagataatt tcacggcagc tggctacaat tccttgaat cagtagccag gatgactatt 2880
 15 gaggatgtga tgagtttagg gatcacactg gttggtcatc aaaagaaaat catgagcagc 2940
 attcagacta tgagagcaca aatgctacat ttacatggaa ctggcattca agtgatga 2997

<210> 6
 20 <211> 3217
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A8
 <310> XM001921

<400> 6
 30 ncbsncvwrh mdnctdrtn ng nmstrctrst tanmymmsar chbmdrtnn tdstctrnrg 60
 mstmmtanmy rmtsndhstr ycbardasna stagnbankg rahcsmdatv washtmantt 120
 hdbbrandnkb arggnbankh msanshahar tntanmycsm bmrnarnvnd tnhsansha 180
 hamrnaaccs snmvrsmnga tggcccccg cggggcgccg ctgccccctg cgtctctgggt 240
 cgtcacggcc ggcgcggcg cggccacctg cgtgtcccg gcgcgcggcg aagtgaattt 300
 gctggacacg tcgaccatcc acggggactg gggctggctc acgtatccgg ctcatgggtg 360
 35 ggactccatc aacgaggtgg acgagtcctt ccagcccatc cacacgtacc aggtttgcaa 420
 cgtcatgagc cccaaccaga acaactggct gcgcacgagc tgggtcccc gagacggcg 480
 ccggcgcgct tatgtgaga tcaagtttac cctgcgcgac tgcaacagca tgcctgggtg 540
 gctgggcacc tgcaaggaga ccttcaacct ctactacctg gactcggacc gcgacctggg 600
 ggccagcaca caagaaagcc agttcctcaa aatcgacacc attgcggcgg acgagagctt 660
 40 cacaggtgcc gaccttgggt tgcggcgctt caagctcaac acggaggtgc gcagtgtggg 720
 tccccctagc aagcgcggct tctacctggc cttccaggac atagtgctt gcctggccat 780
 cctctctctc cgcactact ataagaagt cctgccatg gtgcgcaatc tggctgcctt 840
 ctctgaggca gtgacgggg cgcactcgt ctcactgggt gaggtgaggg gccagtgcgt 900
 gcggcactca gaggagcggg acacaccaa gatgtactgc agcgcggagg gcgagtggtt 960
 45 cgtgcccacg ggcaaatgcg tgtgcagtgc cggctacgag gagcggcggg atgcctgtgt 1020
 ggcctgtgag ctgggcttct acaagttagc ccctggggac cagctgtgtg cccgctgccc 1080
 tccccacagc cactccgcag ctccagccgc ccaagcctgc cactgtgacc tcagctacta 1140
 ccgtgcagcc ctggaccgc cgtcctcagc ctgcaccgg ccaccctcgg caccagtga 1200
 cctgatctcc agtgtgaatg ggacatcagt gactctggag tgggccccct cctggagcc 1260
 50 aggtggccgc agtgacatca cctacaatgc cgtgtgccgc cgctgcccc gggcactgag 1320
 ccgctgcgag gcattgtggga gcggcacccg ctttgtgcc cagcagacaa gcctgggtga 1380
 ggccagcctg ctggtggcca acctgctggc ccacatgaac tactccttct ggatcgaggc 1440
 cgtcaatggc gtgtccgacc tgagccccga gccccgcgg gccgctgtgg tcaaacatcac 1500
 cacgaaccag gcagccccgt cccaggtggg ggtgatccgt caagagcggg cggggcagac 1560
 55 cagcgtctcg ctgctgtggc aggagccga gcagccgaac ggcacatcc tggagtatga 1620
 gatcaagtac tacgagaagg acaaggagat gcagagctac tccacctca aggcctgcac 1680
 caccagagcc accgtctccg gctcaagcc gggcacccgc tacgtgttcc aggtccgagc 1740
 ccgcacctca gcaggtgtg gccgttcag caggccatg gaggtggaga ccgggaaacc 1800
 ccggccccgc tatgacacca ggaccattgt ctggatctgc ctgacgctca tcacgggctt 1860
 60 ggtggtgctt ctgctcctgc tcatctgcaa gaagaggcac tgtggctaca gcaaggcctt 1920
 ccaggactcg gacgaggaga agatgcacta tcagaatgga caggcaccct cactgtctt 1980
 cctgcctctg catcaccccc cgggaaagct ccagagccc cagttctatg cggaacccca 2040

	cacctacgag	gagccaggcc	gggcccggccg	cagtttcact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctctgg	agactccggg	gaagtctgct	acgggaggct	2160
	gcggtgcca	gggcagcggg	atgtgcccgt	ggccatcaag	gccctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgctcgcagg	gtgtcgtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgcccg	caacgtcctg	gttgacagca	acctgggtctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttccgcac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggaggg	2760
	gtaccgcctg	cccgcacca	tgggtgccc	ccacgcctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gacccggcgc	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gctcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gcccaccccc	2940
	tgccttcgtc	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	gggtggcggg	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggctggact	ccatccgcac	gggccgggtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcaccttc	atgggccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgccgggccca	3180
20	gctgaccagc	acccaggggc	cccgcgggca	cctctga			3217

<210> 7

<211> 1497

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<308> U83508

30

<300>

<302> angiopoietin 2

<310> U83508

35 <400> 7

	atgacagttt	tcctttcctt	tgcctttcctc	gctgccattc	tgactcacat	aggggtgcagc	60
	aatcagcggc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgtgcctaca	ctttcattct	tcagaaacac	gatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
	cagtacaaca	caaacgctct	gcagagagat	gtccacacag	tggaaaccga	tttctcttcc	240
40	cagaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tgttgagacc	cagggtactaa	atcaaaactc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaagga	agagttggac	accttaaagg	aagagaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttggtta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactggagc	tgatggacac	agtccacaac	780
	cttgtcaatc	tttgactaa	agaaggtggt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agagggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctgggt	ttaataaaaag	tggaaatctac	900
	actattttata	ttaataatat	gccagaaccc	aaaaaggtgt	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggaggtt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tgggaaggaa	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccgggt	aatattggct	ggggaatgag	1080
	tttatttttg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaac	1200
	tataggttgt	attttaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaagtgtcc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtgggtttgat	gcttgtggcc	cctccaatct	aaatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggcccgagt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga	tttttga	1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5
<300>
<310> XM001924

10
<300>
<302> Tiel

<400> 8
atggtctggc ggggtgcccc tttcttgcct cccatcctct tcttggett ccatgtgggc 60
gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggctca cggaccccc gcgcttcttc 120
15 ctgacttgctg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgaccca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg atcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
20 aacagccctg gagccacct gcttcacagc aaggtcacac aactgtgaa caaagggtgac 420
accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggag gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcatctaca gtgccactta cctggaagcc 600
agccccctgg gcagcgctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
25 gggccaggct gtaccaagga gtgcccaggt tgctacatg gaggtgtctg ccacgacctg 720
gacggcgaaat gtgtatgccc ccttggtctt actggcacc gctgtgaaca ggctgcaga 780
gagggccggt ttgggcagag ctgcccagg cagtgcacc gcatatcagg ctgcccgggc 840
ctcaccttct gcctcccaga cccctattgc tgctcttggt gatctggctg gagaggaagc 900
cagtgcgaag aagcttgtgc ccttggtcat tttggggctg attgccgact ccagtggcag 960
30 tgtcagaatg gtggcacttg tgaccggttc agtggttgtg tctgcccctc tgggtggcat 1020
ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gcccggatc aactgtgcag ctgcaggga ccccttcccc 1140
gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgcggag 1260
agtgggttct gggagtgcgg tgtgtccaca tctggcgggc aagacagccg gcgcttcaag 1320
35 gtcaatgtga aagtgccccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctggtctcg ttctctgggg atggacccat ctccactgtc 1440
cgccctgact accggcccca ggacagtacc atggactggt cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgtgag 1560
40 ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggc ctccaccct catgaccaca 1620
gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcattgtgga aggcactgac 1680
cggctgcgag tgagctggtc cttgcccttg gtgcccgggc cactggtggg cgacggtttc 1740
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcaccccc 1800
caggcccgca ctgcccctc gacgggactc acccttgga cccactacca gctggatgtg 1860
cagctctacc actgcacct cctgggcccc gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
45 cccagtgggc ctccagcccc cagacacctc cagccccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcaccg ggaggctctg cctgggcca tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcaggtgg ctgggggtgc aggagacca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaagacca tcatcgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttcc catgcgggac 2160
agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccacctc gggcaacggg 2220
50 ctgcaggctg agggcccgat ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
ctgatcctgg cgggtggtggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgcctt 2340
ttaaccctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggacctgac acttaccogg 2460
55 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgac tagagtggga ggacatcacc 2520
tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccaggta tccggggccat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt cgttgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacctcc tgggggctg taagaaccga gtttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
60 ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagct 2820
tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca caggacctg 2940
gctgcccgga atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
 gtctctcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggtctac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctgg cgggaccgtc cctatgagcg accccctttt 3300
 gcccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 togtgttttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcttga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaaactgtg 60
 gaagggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaagggac 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
 gaatgggcta aaaaagtgtg ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaacctgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttcct tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatggttcc 480
 ttcatccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcgc gccagggtata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tgggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccctc ctgggtttat gggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaagaaag gtgcagtggg caagagggat gcaagtctta tgtgtctgtg 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttctctgtgc acaggctgga agggctctgca gtgcaatgaa 900
 35 gcatgccacc ctgggtttta cgggcccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgtctcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtg 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
 gtaaacagt gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggcgcgt acctactaat 1140
 gaagaaatga ccttggtgaa gccggatggg acagtgctcc atccaaaaga cttaaacat 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tctctcccc tgactcagga 1260
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagtct ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctataca aaccggttaa tcactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggtc 1560
 cgtcgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620
 atcggactcc ctctccaag aggtctaaat ctctgccta aaagtccagac cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcgggt 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagcag tacgtggctc gagctagagt caacaccaag 1860
 gcccaggggg aatggagtga agatctcact gcttggaccc ttagtgacat tcttctctct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaagggttca aggcaagaat 2040
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcttagagc ctgaaacagc ataccagggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaaccag ccttttctca tgaactgggtg accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220
 ctcgaggagg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacttcgctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatatt caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctacgggact 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgccttga 2460
 tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgtgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

5 gctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttggg 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgccccca tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacggacc cagcatttgc catttgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
 ctcccttact tgcgtgccga cgtggcccg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgtg 3060
 10 gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcgagg gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattgggtg tccttaaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccacgt ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 15 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10

<211> 2409

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<300>

25 <302> beta5 integrin

<310> X53002

<400> 10

30 nchsnvwrw tgcgcggggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcaactagt gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgoc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
 cggctccatca cctctcgggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
 gagatagaga gccccagccag cagcttccat gtccctgagga gcctgcccc cagcagcaag 300
 35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacagggtt gccagggtga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggaacctctc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccggttg 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtag 600
 40 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagtgt tttccaaatt gcgtccctc ctttgggttc 660
 cgccatctgc tgcctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcctctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgctggt gttcacaca 840
 gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
 45 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 tcccttgccct tgcttggaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgagtg 1020
 acaaaaaacc atttatatgt gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacgggtg 1080
 gagattttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 50 actgctacct gccaagatgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctgaag 1260
 attggggaca cggcatcttt tgaagatca ttggaggccc gaagtgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcgccgggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gattgcagcc ccggtacct gggcaccagg 1500
 55 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
 agcgagtttg gcaagatcta tgggccttct tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaaggagg tctctgtctc aggccatggc gagtgtcaact gcgggggaat caagtgccat 1740
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca ccggggcaga 1800
 60 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcacggag 1860
 ccgggggccc ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtatg atgcagacc 1920
 aagagagatt gcgtcgagt cctgtgtctc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

	gaggctgtgc	tatgtttcta	caaaaccgcc	aaggactgcy	tcattgatgtt	cacctatgtg	2100
	gagctcccca	gtgggaagtc	caacctgacc	gtcctcaggg	agccagagtg	tggaaacacc	2160
	cccaacgcca	tgaccatcct	cctggctgtg	gtcggtagca	tcctccttgt	tgggcttgca	2220
	ctcctggcta	tctggaagct	gcttgtcacc	atccacgacc	ggagggagtt	tgcaaaagttt	2280
5	cagagcgagc	gatccagggc	ccgctatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaaagcct	2340
	atctccacgc	acactgtgga	cttcaccttc	aacaagtcca	acaaatccta	caatggcact	2400
	gtggactga						2409
10	<210> 11						
	<211> 2367						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> beta3 integrin						
	<310> NM000212						
	<400> 11						
20	atgcgagcgc	ggcgcgggcc	ccggccgctc	tgggcgactg	tgctggcgct	gggggcgctg	60
	gcgggcgttg	gcgtaggagg	gcccaacatc	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgccag	120
	cagtgcctcg	ctgtgagccc	catgtgtgcc	tggtgctctg	atgaggccct	gcctctgggc	180
	tcacctcgct	gtgacctgaa	ggagaatctg	ctgaaggata	actgtgcccc	agaatccatc	240
	gagttcccag	tgagtgaggc	ccgagtacta	gaggacaggc	ccctcagcga	caagggctct	300
25	ggagacagct	cccagggtcac	tcaagtcagt	ccccagagga	ttgcaactccg	gctccggcca	360
	gatgattcga	agaattttctc	catccaagtg	cggcaggtgg	aggattaccc	tgtggacatc	420
	tactacttga	tggacctgtc	ttactccatg	aaggatgata	tgtggagcat	ccagaacctg	480
	ggtaccaagc	tggccaccca	gatgcgaaag	ctcaccagta	acctgcggat	tggcttcggg	540
	gcattttgtg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
30	aacccctgct	atgatatgaa	gaccacctgc	ttgcccattg	ttggctacaa	acacgtgctg	660
	acgctaactg	accagggtgac	ccgcttcaat	gaggaagtga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
	aaccgagatg	cccagaggg	tggttttgat	gccatcatgc	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
	aagattggct	ggaggaatga	tgcattcccac	ttgctgggtg	ttaccactga	tgccaagact	840
	catatagcat	tggacggaag	gctggcaggc	attgtccagc	ctaatagcgg	gcagtgtcat	900
35	gttggtagtg	acaatcatta	ctctgcctcc	actaccatgg	attatccctc	tttggggctg	960
	atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aattttgatct	ttgcagtga	tgaaaaatga	1020
	gtcaatctct	atcagaacta	tagtgagctc	atcccaggga	ccacagttgg	ggttctgtcc	1080
	atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	ttgtatgctt	atgggaaaaat	ccgttctaaa	1140
	gtagagctgg	aagtgcgtga	cctccctgaa	gagttgtctc	tatccttcaa	tgccacctgc	1200
40	ctcaacaatg	aggtcatccc	tggcctcaag	tcttgtatgg	gactcaagat	tggagacacg	1260
	gtgagcttca	gcattgaggc	caagggtgca	ggctgtcccc	aggagaagga	gaagtccttt	1320
	accataaagc	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatcgtcc	aggtcacctt	tgattgtgac	1380
	tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcaacaatgg	caatgggacc	1440
	tttgagtgtg	gggtatgccg	ttgtgggctt	ggctggctgg	gatcccagtg	tgagtgtctc	1500
45	gaggaggact	atcgcccttc	ccagcaggac	gaatgcagcc	cccgggaggg	tcagcccgtc	1560
	tgcagccagc	ggggcgagtg	cctctgtggt	caatgtgtct	gccacagcag	tgactttggc	1620
	aagatcacgg	gcaagtactg	cgagtgtgac	gacttctcct	gtgtccgcta	caagggggag	1680
	atgtgctcag	gccatggcca	gtgcagctgt	ggggactgcc	tgtgtgactc	cgactggacc	1740
	ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	tgggctgctg	1800
50	tgcagcggcc	gcggcaagtg	tgaatgtggc	agctgtgtct	gtatccagcc	gggctcctat	1860
	ggggacacct	gtgagaagtg	ccccacctgc	ccagatgcct	gcacctttaa	gaaagaatgt	1920
	gtggagtgtg	agaagtttga	ccgggagccc	tacatgaccg	aaaatacctg	caaccgttac	1980
	tgcggtgacg	agattgagtc	agtgaagaga	ctgaaggaca	ctggcaagga	tgcatgtaat	2040
	tgtacctata	agaatgagga	tgactgtgtc	gtcagattcc	agtactatga	agattctagt	2100
55	ggaaagtcca	tcctgtatgt	ggtagaagag	ccagagtgtc	ccaagggccc	tgacatcctg	2160
	gtggctcctg	tctcagtgat	gggggccatt	ctgctcattg	gccttggcgc	cctgtctcatc	2220
	tggaaactcc	tcattcaccat	ccacgaccga	aaagaattcg	ctaaatttga	ggaagaacgc	2280
	gccagagcaa	aatgggacac	agccaacaac	ccactgtata	aagaggccac	gtctaccttc	2340
60	accaatatca	cgtaccgggg	cacttaa				2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atgggcttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggtcccc gcggcctccc gcttctttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120
tactctggcc ccgagggaaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttctg gccagcgcg 180
tcttcccggg tgtttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tggctcttcta cccgcgggtg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgcttttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccattgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 cttgggtggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgcggagat 780
ttcaatggtg atggcataga tgactttggt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatggttt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattggtt atatcttcaa tggaaagatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaata 1260
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggtct tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaaggagc aattcgacga 1620
gcaactgttc tctacagcag gtcccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaacccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgatc aaaagaagat ctatatggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcgggggtgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctggctc tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280
tctcacaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagctct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatggtcc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtgacct tacaatatata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaaaca actgaaaaga atgacacggt tgccgggcaa 2640
ggtagcgagg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagtgc tcagtgttg aagattgtct gccaaagtgg gagattagac 2760
agaggaaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcattc aattgaggat atcaccact ccacattggt taccactaat 2880
tttcttata agaactctcc aattgaggat cctgtgcctg tgtgggtgat catttttagca 3000
60 gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat catttttagca 3000
gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttgggtattg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
<211> 402
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10 <310> AF000177

<400> 13
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggtt 60
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggctctac taggagaaat agacttggaa 240
aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14
<211> 1923
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> c-myb
<310> NM005375
30

<400> 14
atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
cagagatgta tagagcttgt acagaaatag ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
cacttaaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggacacacag 480
40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaaggctc aacaggaagg ttatctgcag 600
gagtcctcaa atgccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
ctcctaattg caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50 cctggctccc tacctgaaga aagcgccctc ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
accattcttg ataattgttaa gaacctctta gaatttgagc aaacactcca atttatagat 1200
tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
tccacccccc tcattggtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagat 1320
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgtttttt gaacccccag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
tacggctccc tgaagatgct acctcagaca cctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaacttc 1620
ttctgtctac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggctcctt ggcgagcccc 1800
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcactcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagccccggac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

15 <400> 15
gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgcccggc cccggccgct cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcggggcg cgcgctaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttgcctctg 300
20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cggctccgaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacacc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcggg aggtattct gccatttgg ggacacttcc ccgcccgtgc 480
caggacccgc ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcaat atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgccca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcacc ggcccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagtgc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540
cacagtgtg cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgtcctt tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgccc cgcagcgccc gctgctccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgcccgcg 60
ccgccccttc cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgccaact cggaccgcta cgcgctctac 120
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240
60 ccgcccggcg agcgcagtg gactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc ccggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggtg ccgcctcttc 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642
 5
 <210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787
 15
 <400> 18
 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgccggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacttgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 25 atgaaggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccagt tcacatggg cccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacctgcccc tggccgtggg catcgccctt ttctcatga cgttcttggc ctccctag 717
 30
 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784
 40
 <400> 19
 atgcggctgc tgcccctgct gcggactgtc ctctgggdcg cgttctcgg ctccccctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct cagggtgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 45 ccaggctatg agtcctgcc a ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 50 cccagcccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttctctgtct tctgcgaatt 600
 ctgtga 606
 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 55
 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962
 60

<400> 20
atgttgacag tggagatgtt gacgctggtg tttctgggtg tctggatgtg tgtgttcagc 60
caggaccggt gctccaaggg cgtcgccgac cgtctacgtg tctactggaa cagcagcaac 120
cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatgtt 180
5 tttctgcccct actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaaggggt caagagatgg 300
gaatgtaacc ggcctcactc tccaaatgga cgtctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360
ttcactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
tctgcaatcc cagataatgg aagaaggtcc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
10 acaaatagtc gtatgaaaac tataggtgtt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540
gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600
ggcgagaacg cggcacaac accaaggata ccagccgccc ttttggaat cctactgttc 660
ctcctggcga tgcctttgac attatag 687

<210> 21
<211> 2955
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <400> 21
atggccctcg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tccctgcgtcc 120
25 ggggtgggaag aagtcagtgg ctacgatgaa aacctgaaca ccatccgcac ctaccaggtcc 180
tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccacctcat caaccggcgg 240
ggggcccatc gcatctacac agagatgcgc ttcactgtga gagactgcag cagcctccct 300
aatgtcccag gatcctgcaa ggagaccttc aacttgtatt actatgagac tgactctgtc 360
attgccacca agaagtcagc cttctggtct gaggccccc acctcaaagt agacaccatt 420
gctgcagatg agagcttctc ccaggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
30 gaagtcagga gctttgggccc tcttactcgg aatgggtttt acctcgcttt tcaggattat 540
ggagcctgta tgtctcttct tctgtccgt gtctcttcca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctggtgatt 660
gctcgggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
aacggggatg ggggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
35 cctgagaaca gcgtggcatg caagccttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agcgcgtccc ctgcagaggc gtctcccatc 900
tgcacctgtc ggacgggta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcact 960
agcgtcccat cagggtcccg caatgttacc tccatcgtca atgagacgtc catcattctg 1020
gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctacaa catcatctgc 1080
40 aaaaagtggc gggcagaccg ccggagctgc tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
cccaggcagc tgggcctgac ggagtgccgc gtctccatca gcagcctgtg ggccacacc 1200
ccctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagtctcca gcaagagtcc cttcccccca 1260
cagcacgtct ctgtcaacat caccacaacac caagccgccc cctccaccgt tcccatcatg 1320
caccaagtca gtgccactat gaggagcatc accttgtcat ggccacagcc ggagcagccc 1380
45 aatggcatca tccctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
tcctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
gtatatgtgg tacaggtgcg tgcccgcact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgagggg gcagctgccc 1620
ctgattgtct gctcggcagc ggccgggggtc gtgttcgttg tgtccttggg ggccatctct 1680
50 atcgtctgta gcaggaaacg ggcttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
cattacagca caggccgagg ctccccaggg atgaagatct acattgacct cttcacttat 1800
gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
attgaagagg tcatcgagc aggggagttt ggagaagtgt acaaggggag tttgaaactg 1920
ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc agaccctga aggcagggta ctcggaag 1980
55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggccc agttcgacca tccaaacatc 2040
attcgccctgg aggggtgtgtt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
gagaatgggt cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
tttgtgggta tgcctcaggg catcgctgct ggcataaggt acctggctga gatgaattat 2220
gtgcatcggg acctggctgc taggaacatt ctggtcaaca gtaacctggg gtgcaaggtg 2280
60 tccgactttg gcctctcccg ctacctccag gatgacacct cagatccccc ctacaccagc 2340
tccttgggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

	ggagagagac	cctattggga	tatgtccaac	caagatgtca	tcaatgccat	cgagcaggac	2520
	taccggctgc	ccccacccat	ggactgtcca	gctgctctac	accagctcat	gctggactgt	2580
	tggcagaagg	accggaacag	ccggccccgg	tttgcggaga	ttgtcaacac	cctagataag	2640
	atgatccgga	acccggcaag	tctcaagact	gtggcaacca	tcaccgccgt	gccttcccag	2700
5	cccctgctcg	accgctccat	cccagacttc	acggccttta	ccaccgtgga	tgactggctc	2760
	agcgccatca	aaatgggtcca	gtacagggac	agcttcctca	ctgctggctt	cacctccctc	2820
	cagctgggtca	cccagatgac	atcagaagac	ctcctgagaa	taggcatcac	cttggcaggc	2880
	catcagaaga	agatcctgaa	cagcattcat	tctatgaggg	tccagataag	tcagtccacca	2940
	acggcaatgg	catga					2955
10							
	<210>	22					
	<211>	3168					
	<212>	DNA					
15	<213>	Homo sapiens					
	<400>	22					
	atggctctgc	ggaggtctgg	ggccgcgctg	ctgctgctgc	cgctgctcgc	cgccgtggaa	60
	gaaacgctaa	tggactccac	tacagcgact	gctgagctgg	gctggatggg	gcatcctcca	120
20	tcagggtggg	aagaggtgag	tggctacgat	gagaacatga	acacgatccg	cacgtaccag	180
	gtgtgcaacg	tgtttgagtc	aagccagaac	aactggctac	ggaccaagtt	tatccggcgc	240
	cgtggcgccc	accgcatcca	cgtggagatg	aagttttcgg	tgctgactg	cagcagcatc	300
	cccagcgtgc	ctggctcctg	caaggagacc	ttcaacctct	attactatga	ggctgacttt	360
	gactcggcca	ccaagacctt	cccccaactg	atggagaatc	catgggtgaa	gggtggatac	420
25	attgcagccg	acgagagctt	ctcccagggtg	gacctgggtg	gccgcgtcat	gaaaatcaac	480
	accgaggtgc	ggagcttcgg	acctgtgtcc	cgagcgggt	tctacctggc	cttccaggac	540
	tatggcggct	gcatgtccct	catcgccgtg	cgtgtcttct	accgcaagtg	cccccgcatc	600
	atccagaatg	gcgccatctt	ccaggaaaac	ctgtcggggg	ctgagagcac	atcgctgggtg	660
	gctgcccggg	gcagctgcat	cgccaatgcg	gaagaggtgg	atgtacccat	caagctctac	720
30	tgtaacgggg	acggcgagtg	gctgggtgcc	atcgggcgct	gcatgtgcaa	agcaggcttc	780
	gaggccggtt	agaatggcac	cgtctgccga	ggttgtccat	ctgggacttt	caaggccaac	840
	caaggggatg	aggcctgtac	ccactgtccc	atcaacagcc	ggaccacttc	tgaagggggc	900
	accaactgtg	tctgccgcaa	tggctactac	agagcagacc	tggacccccct	ggacatgccc	960
	tgcaacaacca	tcccctccgc	gccccaggct	gtgatttcca	gtgtcaatga	gacctccctc	1020
35	atgctggagt	ggacccctcc	ccgcgactcc	ggaggccgag	aggacctcgt	ctacaacatc	1080
	atctgcaaga	gctgtggctc	gggcccgggt	gcctgcaccc	gctgcgggga	caatgtacag	1140
	tacgcaccac	gccagctagg	cctgaccgag	ccacgcattt	acatcagtga	cctgctggcc	1200
	cacacccagt	acaccttcga	gatccaggct	gtgaacggcg	ttactgacca	gagccccttc	1260
	tcgcctcagt	tcgcctctgt	gaacatcacc	atcaaccagg	cagctccatc	ggcagtgctc	1320
40	atcatgcata	agggtgagcg	caccgtggac	agcattaccc	tgctgtggtc	ccagccagac	1380
	cagcccaatg	gcgtgatcct	ggactatgag	ctgcagtact	atgagaagga	gctcagttag	1440
	tacaacgcca	cagccataaa	aagccccacc	aacacgggtc	ccgtgcaggg	cctcaaagcc	1500
	ggcgccatct	atgtcttcca	ggtgcgggca	cgcaccgtgg	caggctacgg	gcgctacagc	1560
	ggcaagatgt	acttccagac	catgacagaa	gccgagtacc	agacaagcat	ccaggagaag	1620
45	ttgccactca	tcctcggctc	ctcggccgct	ggcctgggtc	tcctcattgc	tgtggttgct	1680
	atcgccatcg	tgtgtaacag	acgggggttt	gagcgtgctg	actcggagta	cacggacaag	1740
	ctgcaacact	acaccagtgg	ccacatgacc	ccaggcatga	agatctacat	cgatcctttc	1800
	acctacagag	accccaacga	ggcagtgcgg	gagtttgcca	aggaaattga	catctcctgt	1860
	gtcaaaattg	agcaggtgat	cggagcaggg	gagtttgccg	aggtctgcag	tggccacctg	1920
50	aagctgccag	gcaagagaga	gatctttgtg	gccatcaaga	cgctcaagtc	gggctacacg	1980
	gagaagcagc	gccgggactt	cctgagcgaa	gcctccatca	tgggccagtt	cgaccatccc	2040
	aacgtcatcc	acctggaggg	tgtcgtgacc	aagagcacac	ctgtgatgat	catcaccgag	2100
	ttcatggaga	atggctccct	ggactccttt	ctccggcaaa	acgatgggca	gttcacagtc	2160
	atccagctgg	tgggcatgct	tcggggcacc	cgagctggca	tgaagtacct	ggcacacatg	2220
55	aactatgttc	accgtgacct	ggctgcocgc	aacatcctcg	tcaacagcaa	cctggctctg	2280
	aagggtgtcg	actttgggct	ctcacgcttt	ctagaggacg	atacctcaga	ccccacctac	2340
	accagtgcct	tgggcggaaa	gatccccatc	cgctggacag	ccccggaaag	catccagtac	2400
	cgggaagtcca	cctcggccag	tgatgtgtgg	agctacggca	ttgtcatgtg	ggaggtgatg	2460
	tcctatgggg	agcgcccta	ctgggacatg	accaaccagg	atgtaatcaa	tgccatttag	2520
60	caggactatc	ggctgccacc	gcccatggag	tgcccgagcg	ccctgcacca	actcatctg	2580
	gactgttggc	agaaggaccg	caaccaccgg	cccaagttcg	gccaaattgt	caacacgcta	2640
	gacaagatga	tccgcaatcc	caacagcctc	aaagccatgg	cgcccccttc	ctctggcatc	2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggttgagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tcggggttg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtctg	tggagggcca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatTTTTT	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gcccgcgccc	tcgcccgcgc	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgc	gctgcccggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tcagaaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtgg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccagggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggtctcgca	cggggttcat	ctggcgccgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatcccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaaccctc	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggtctggat	gcccggcgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcagc	540
	tttggggccac	tttccaaggc	tggtctctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgctgcatg	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccc	agacctcac	tggggcggag	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcatcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggatgg	tgctgtggg	ggcctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaa	840
	gagtccaggt	gcccgccttg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agaggggccc	900
	tgctcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgctca	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggt	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaaatcac	cacaaaaccg	gctgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgccctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccaggtcc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccagatgt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtggtcat	cgctatcgte	1740
	tgctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgtccttg	gaatgaagg	ttatattgac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaat	ttggggaagt	gtgccgtggg	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagaggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggt	tacaccgaga	ggcagcgccg	ggacttcccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	caccccaata	taatccggct	cgagggcggtg	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcctc	actgagttca	tggaaaactg	cgccctggac	2160
	tccttccctc	ggctcaacga	tgggcagtcc	acggtcatcc	agctggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	ccttgtgcaa	cagcaacctg	ctctgcaaag	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttccctg	aggatgacct	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccatccgct	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgtat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccag	cgctcagctc	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

5
gtcccagatt acacaacctt caccgacagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
cgggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggg ggcccagatg 2880
acgggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgccctgtgca ggtctga 2997

<210> 24

<211> 2964

<212> DNA

10 <213> Homo sapiens

<400> 24

15 atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tcggtggccg cagctttgga agagaccctg 60
ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacaggttg ggtccccagg 240
cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttaccgctct tctactatga gagcgatgcg 360
gacacggcca cgGCCctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
20 gtggccgcgg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaaggtgaat 480
gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
cagggtgcct gcatggccct gctatccctg caccctctct acaaaaagtg cgcccagctg 600
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccgtggcc 660
ggtagctgcg tgggtgatgc cgtccccgcc cctggccccca gcccagcct ctactgccgt 720
25 gaggatggcc agtggggcga acagccggtc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
gcagctgagg ggaacaccaa gtgccgagcc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
ggagaagggt cctgccagcc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 960
gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttccgg gcacgcacag acccccgggg tgaccctgc 960
accacccctc cttcggtctc gcggagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt ggccgagagg acctcaocta cgccctccgc 1080
tgccgggagt gccgaccggg aggcctctgt gcgccctgcg ggggagacct gacttttgac 1140
cccggccccc gggacctggt ggagccctgg gtggtggttc gagggctacg tccggacttc 1200
acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac ggggcccgtc 1260
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtag ctctgcagt gtctgacatc 1320
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1380
agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggggtcccagc 1440
agcgtgcggt tcctgaagac gtcagaaaac cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
gccagctacc tgggtgcagg acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggc cttcggccag 1560
gaacatcaca gccagaccca actggatgag agcaggggct ggccgggagca gctggccctg 1620
40 attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggtc ctggtcctgg tggtcattgt ggtcgcagtt 1680
ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
tatctcatcg gacatggtac taagggtctac atcgaccctt tcaactatga agacctaat 1800
gaggctgtga gggaaattgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagagggtg 1860
attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cgggggcggc tcaaggcccc agggagaag 1920
45 gagagctgtg tggcaatcaa gacctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 1980
tttctgagcg aggcctccat catggggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
ggcgtggtca ccaacagcat gcccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
ctggactcct tcctgcggtt aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
ctgccccgga tcgcctcggg catgcggtac cttgccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
ctttcccgat tcctggagga gaactcttcc gatccacact acacgagctc cctgggagga 2340
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2400
agtgtatgct ggagtacgg gattgtgatg tccgaggtga tgtcatttgg ggagggccg 2460
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520
55 ccgccccag actgtcccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
cggaatgccc ggccccgctt cccccagggtg gtcagcggcc tggacaagat gatccggaac 2640
cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccggag aatggcgggg cctcacacc tctcctggac 2700
cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtgggag agtggcttcg ggccatcaaa 2760
atgggaagat acgaagcccc tttcgcagcc gctggccttg gctccttcga gctggtcagc 2820
60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
ggaggaccgg ccccgagta ctga 2964

<210> 25
<211> 1041
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-B1
10 <310> NM004429

<400> 25
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
ctgtgcccgc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
15 aaccccaagt tcctgagtgga gaaggccttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180
gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagtctctg accccaacgt gttggtcacc 300
tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggcccttg tagtcggggc 600
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gattggccca 660
ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
25 ttgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcctc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
ctactactga agctacgcaa gcggcacccg aagcacacac agcagcgggc ggctgcccctc 840
tcgctcagta cctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc aagcccggcg 1020
30 aacatctact acaaggctctg a 1041

<210> 26
<211> 1002
35 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<400> 26
40 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat gggtttatgc 60
agaactgcga ttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactcc 120
aaatttctac ctggacaagg actggacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
45 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
50 agacgtccag aactagaagc tggtaaaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
aaaccaaatc caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
ctcgttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720
atcatcatca cgtgtgggt otccttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
atgccccgc agagcccggc gaacatttac tacaaggctc ga 1002

60 <210> 27
<211> 1023
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```
5 atggggccccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
gtttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
aggttccagg cagaggggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
ctctgcccc ggcccgccg tcttgccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
ctgtacctgg taggggggtgc tcagggcccg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggagg gtgtgtgcct aaccagaggc 480
atgaagggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggtggg gcagcagggg ggtggcgct gctcttctg 720
ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcgagagc ggcgggcca gccttcggag 780
agtgcgccac ctggtcctgg ctcttcggg aggggagggg ctctgggct ggggggtgga 840
ggtgggatgg gacctcgga ggcctgagct gggagagctg ggatagctct gcggggtggc 900
ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggta ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
tga 1023
```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```
35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgtccctgc tgccagcca ctaccgcgag 60
gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
cgccggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccctgg 180
gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgcctgcct gaaggagctg 240
gtggcccagag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgoga agaactgtgt ggccttcggc 300
ttcgcgctgc ttggacgggg ccgcgggggg ccccccagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt ggggctgctg 420
ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cactgctgg cagcctgcgc gctcttctg 480
ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgccggccgc cgtgtacca gctcggcgct 540
gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccggg 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgttggtgt cactgccag acccgccga 840
gaagccacct ctttgagggg tgcgtctct ggacgcgc actcccacc atccgtggg 900
cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cactccctg ggacacgct 960
50 tgtcccccg tgtaacgga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
ctgcggccct cttctact cagctctct aggccagcc tgactggcg tcggaggctc 1080
gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttggcc 1140
cgctgcccc agcgtactg gcaaatgcgg ccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
gcgcagtgcc ctacggggg gctcctcaag acgactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggt ctgtggcggc ccccgaggag 1320
gaggacacag accccgctc cctggtgcag ctgctccgc agcacagcag cccctggcag 1380
gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
aggcacaacg aacgcgcgtt cctcaggaac accaagaagt tcactccct ggggaagcat 1500
gccaaactct cgctgcagga cgtgacgtgg aagatgagcg tgccggactg cgctggctg 1560
60 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttcc gccgagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
ctggccaagt tctgcactg gctgatgagt gtgtacgtc tcgagctgct caggtcttcc 1680
ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct tttctaccg gaagagtgtc 1740
```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
ctgtcgggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgcccctgct gacgtccaga 1860
ctccgcttca tccccaaaggc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
ctgttcagcg tgctcaacta cgagcgggag cggcgccccg gcctcctggg cgcctctgtg 2040
ctgggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcgggcccag 2100
gacctgcgcg ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280
10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340
caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
gccagcagtg gctctctcga cgtcttctta cgcttcatgt gccaccacgc cgtgcgcac 2460
agggggcaagt cctacgtcca gtgccaggag atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
15 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
gggctgctcc tgcgtttggt ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640
aaaaccttcc tcaggacctt ggtccgaggt gtccctgagt atggctgctg ggtgaacttg 2700
cggaagacag tggatgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
cagatgcggg cccacggcct attccctggg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccttg 2820
20 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgac cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
aaccgcggtc tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg ctgctggctg 2940
aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgagc gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
atctacaaga tctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
tttcatcagc aagtttgga gaacccaca ttttctctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
25 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgcgctggg ggccaagggc 3180
gccgcgggct ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
aagtgtactc gacaccgtgt cacttacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
acgcagctga gtcggaagct cccggggagc acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
<211> 567
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> K-ras
<310> M54968

40 <400> 29
atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac 120
aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcagg 180
45 caagaggagt acagtgcagt gaggggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaatt 300
aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaaattct 420
tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgttaa 567

<210> 30
<211> 3840
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> mdr-1
60 <310> AF016535

<400> 30

	atggatccttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagtg	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atggtggtgg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atrtagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attgggtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcaggttt	catttttggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaaatgttct	ttcagtcagt	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atrtacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggaact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcatttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaaagc	ggagcagtag	ctgaagaggt	cctggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tgaggagacaa	aagaaagaac	tgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gctttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aaggaggaga	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tggttggaag	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacaga	gggatgggtc	agtggtgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcacatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatgatc	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagtc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	gggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accatttgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcagtgaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatatt	gttgttggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaa	agtaacttgt	tttctactat	gtttctagcc	2280
	ccttggaaata	ttctttttat	tacatttttc	cctcaggggt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggtttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttgagg	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	taccocatcat	tgcaaatagca	ggagtgtgtg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaaactct	ttgaggaaag	cacacatott	tggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tactttgggtg	cacataaaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtcttttggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgcacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	gggtgggcagc	agtggtctgtg	ggaagagcac	agtggtccag	3240
55	ctcctggagc	gggttctacga	cccctttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgggtgca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tgccagagaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttgggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tggtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcatctatatt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggtggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgcatc gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180
gagctgggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacttattcc cgaagccgtt acctogaatg catttctctg 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgctca 480
aaggatgacc gccacctcgc tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttctctg aaatgctgca acaccaccaa atgcaacgag 600
25 ggccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca ccatgggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatgtga 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgct 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataa ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggttgat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080
cagacttgc gtgtgacctc aggcagtggt gccagcctct ctgggcctca gttttccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtg gtgtgtgtgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

<210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgcc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgag ctacgttttt 120
taccgcatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtcc agaccatgtt gcagacctg 300
cagcccaagg cagagaatgc ctatgagtac ttaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggtcgac 480
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgttg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggtcc catctgaac gtgctggtgg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> Bax alpha
<310> L22473

<400> 33
10 atggacgggt cgggggagca gccagagggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtgcccttt totactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
ctcctctcct actttgggac gccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20
<210> 34
<211> 657
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax beta
<310> L22474

30 <400> 34
atggacgggt cgggggagca gccagagggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
35 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtgcccttt totactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
40 ctctcaagc ctctcacc ccaccaccgc gccctacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
<211> 432
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> Bax delta
<310> U19599

<400> 35
55 atggacgggt cgggggagca gccagagggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgcg tggacacaga ctccccccga 120
gaggcttttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180
gttgctgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggcctgtg caccaaggtg 240
ccggaactga tcagaacct catgggctgg acattggact toctccggga gcggtgttg 300
60 ggctggatcc aagaccaggg tgggtgggac ggccctctct cctactttgg gacgcccacg 360
tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
aagatgggct ga 432

<210> 36
<211> 495
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax epsolin
10 <310> AF007826

<400> 36
atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgc tccagggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
15 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
tctgacggga acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
aggtgccgga actga 495

<210> 37
25 <211> 582
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
30 <302> bcl-w
<310> U59747

<400> 37
atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
35 aagctgaggg agaaggggta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgcgtt ccggcgacc 180
ttctctgac tgccggctca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
gtctttgggg ctgcaactgtg tgcgtgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggg 360
40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
agtgggggct gggcgaggtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcg 480
cgtctgcggg aggggaactg ggcctcagtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

45

<210> 38
<211> 2481
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> HIF-alpha
<310> U22431

55 <400> 38
atggagggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac ttgataaggc ctctgtgatg 180
aggcttacca tcagctattt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctgggtg tttggatatt 240
60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttgga tggttttgtt 300
atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtga caatacatg 360
ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaaaga 480
 caaaaacacac agcgaagcct ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
 actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
 tatgatacca acagtaacca acctcagtgt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
 5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
 acttttctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
 gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
 gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
 accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
 10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
 gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgc 1080
 cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
 gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgtcg 1200
 gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
 15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgtctcc ctcacccaac 1320
 gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
 ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
 aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
 ccttccgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
 20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
 gctgaagaca cagaagcaaa gaaccattt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
 atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttctct cgatcagttg 1740
 tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
 gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaag ccaccactac cactgccacc 1860
 25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
 tctccatctc ctacccacat acataaagaa actactagt ccacatcatc accatataga 1980
 gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcat agaacagaca 2040
 gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
 gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctactgttgc agaattgctca gagaaagcga 2160
 30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
 ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
 agtgaacaga atggaatgga gcaaaaagaca attattttta taccctctga tttagcatgt 2340
 agactgctgg ggcattcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
 gaagttaatg tctctataca aggcagcaga aacctactgc aggtgaaga attactcaga 2460
 35 gctttggatc aagttaactg a 2481

<210> 39

<211> 481

40 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> ID1

45 <310> X77956

<400> 39

atgaaagtgc ccagtggcag caccgcccac gccgcccggg gccccagctg cgcgctgaag 60
 gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggagag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
 50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgctg ccctgctgga cgagcagcag 180
 gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctggtgcc 240
 accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagatc tccagcacgt catcgactac 300
 atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360
 gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
 55 gaggcggcat gcgttctcgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
 a 481

<210> 40

<211> 110

60 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
<302> ID2B
<310> M96843
5
<400> 40
tgaaagcctt cagtcctgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcctctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110
10
<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens
15
<300>
<302> ID4
<310> Y07958
20
<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggt gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgtgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgcgcg cgggcgcggc agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgccc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgaggag gctgggtgccc 240
25 accatcccgcc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tategactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggccc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcgcccg cacaccaccc ggccggggacc tgtccagccg cgccgcgcgc gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486
30
<210> 42
<211> 462
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens
<300>
<302> IGF1
<310> NM000618
40
<400> 42
atgggaaaaa tcagcagctc tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aagggtgaaga tgcacaccat gtccctcctc catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac aggggatggc 240
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
50 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462
<210> 43
<211> 591
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens
<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607
60
<400> 43
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggettg cccgcagtc gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccgagaa gcggcccctg 240
 5 cccattcggg ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 ccccctgctg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
 10 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568

20 <400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttctgaa gagtgacat 180
 25 cctgctgtgg cacgcatgct tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgt 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgacctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca cttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tccgtgaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atggcgttc cgggtgcat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 ctctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tctcacacc cccggggcca 120
 45 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagcccca caggaaatgg ccaaggcca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 accacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcgga aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctcccta at gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
 cagagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgctt actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggaggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttggg tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacct 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcaccgtg gttgagagcg gctacgtgct gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgcagagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgccac tgcctgtggt ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtggcgg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgct ggccttccat 1200

5 gaggatgctg aggtccagct ctccttccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgctg 1260
 gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 ctgcccggca cgtgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 acgtactggg agggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctct gcagcacgtg 1500
 gatcgccac tgtcgggtgc ctgcacgctg cgcaacgctg tgggcccagg cagcgaggag 1560
 gtcacgtgg tgccacactc cttgcccttt aagggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctggtgggtgc tcacatcat ctcctttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 10 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgcccgc ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaacctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc cagggttcat 1860
 ggctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgccgcct cggggtgctg gctgctgccc ctgctgctac cgctgctgtg gctactgggtg 60
 ctgacgctg gcccgcggc cgccggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcga agcgcacga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
 agcccccca gccaggggga ggtgccggcc ggcccgtgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
 30 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaccaca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgt gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcggccact gtcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgcccagcc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgctg gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aacttctgcc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcgccgg cgcctgctg cgtgcccag 1080
 gcgctggagc cgtgcccac gtgtactac gtgggcgca agcccaaggg ggagcagctg 1140
 45 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

<210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcacg tggtcacggg cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 60 cgcgggcaga tcttgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tctgagccc 180
 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggaggggcgg cgctcgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggagggtt acaaaataga catgccggcc ttcttccctt ccgaaaatgc catcccggcc 360

5 actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
 gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
 10 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
 aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
 aataaaaagt aagaactaga agcaagattt gcaggatttg atggcacctc cacatatacc 780
 agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
 ctcttgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
 15 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
 ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020
 tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
 agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
 20 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48

<211> 1239

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> TGFbeta3

25 <310> XM007417

<400> 48

30 atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacggtc 60
 agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctccaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
 gtgatgaccc acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccgc ggagctgctg 240
 gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
 tatggccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
 35 gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccgagc 480
 tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
 gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
 tcctttgatg tcactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
 40 ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac accttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
 cgtggagatc tgggggcgcct caagaagcag aaggatcacc acaacctca tctaactctc 840
 atgatgattc cccacacccg gctcgacaac ccggggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
 gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
 45 tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
 gccaaacttct gctcaggccc ttgcccatat ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
 gtgctgggac tgtacaacac tctgaacctt gaagcatctg cctcgcttgc ctgcgtgccc 1140
 caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
 ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

<210> 49

<211> 1704

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> TGFbetaR2

<310> XM003094

60 <400> 49

atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
 gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcaactgac 120

5 aacaacgggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaathtt gtgatgtgag attttccacc 180
 tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
 caggaagtct gtgtggctgt atggagaaaag aatgacgaga acataaact agagacagtt 300
 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
 10 tgcattatga agggaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
 gatgagtga atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
 ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgcccata 540
 tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gtttaaccggc agcagaagct gagttcaacc 600
 tgggaaacgg gcaagacgcg gaagctcatg gaggttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
 15 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
 ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggtg gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780
 gccaaagctga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtcaa gatctttccc 840
 tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
 20 catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcggg agacggagtt ggggaaacaa 960
 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtagct gacgcggcat 1020
 gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
 tcccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca caggagacctc 1140
 aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200
 25 tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
 tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
 tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
 caccctctgt tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgaggcg accagaaatt 1500
 30 cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560
 tgggaccacg acccagaggc cgtctcaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
 ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
 ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
 <211> 609
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> TGFbeta3
 <310> XM001924

40 <400> 50
 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
 agtcccaaga gactgcactt tccatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
 tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctcttcc tacagtgtga gctgacgtg 180
 tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
 45 tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttccact 300
 aagccccttg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
 gaaccaaatc caatttctcc accaattttc catgggtctgg acaccctaac cgtgatgggc 420
 attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttgtg gtacatctat 480
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcgga 540
 50 aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
 acggcctag 609

55 <210> 51
 <211> 3633
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> EGFR
 <310> X00588

<400> 51

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgagggtg	180
	gtccttgagg	atttggaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	agggtggctg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtgga	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcatgatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtccttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaaactg	acaaaaatca	tctgtgccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	ttggcaagtc	cccagtgac	tgctgccaca	accagtgctg	tgccagctgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgtctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccaggggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	gggtattgggtg	aattttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccgg	tggtcatatg	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgtgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatatc	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgacgtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataattt	caggaaacaa	aaattttgtg	tatgcaata	caataaaactg	gaaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcc	tgcttgtg	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcagg	aatgcgtgga	caagtgcagg	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
	gagtgctctg	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggcccccac	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgcg	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctt	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	ctgccatcgc	cactgggatg	gtgggggccc	tctcttctg	gctgggtggg	1980
	ggcctgggga	tgccctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	gggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggaactc	tggtatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtogcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcttc	2280
	gatgaagcct	tcagtgtggc	cagcgtggac	aacccccacg	tggtccgcct	gctggctcatc	2340
40	tgctcacct	ccaccgtgca	actcatcag	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttggaggac	cgtcgttgg	tgaccgcgga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
45	ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtggc	tatcaagtgg	2640
	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tataccacc	agagtgtatg	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgcccagg	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	accccagcg	ctacctgtc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcttgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttctc	cccagtgctg	gaatacataa	accagtcctg	tcccaaaagg	3300
	cccgtgggt	ctgtgcagaa	tctgtctat	cacaatcagc	ctctgaacc	cgcgccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaacctt	gactaccagc	aggacttctt	tcccaggaaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaaggggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
10 <310> NM004448

<400> 52
atggagctgg cggccttggt ccgctggggg ctctctctcg ccctcttgcc ccccgagacc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtccccgag 120
15 acccacctgg acatgtctcg ccacctctac cagggctgcc aggtgggtgca gggaaacctg 180
gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtctctcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcaccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
gaccgcgtga acaataccac ccctgtcaca ggggctccc caggaggcct gcgggagctg 420
20 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctcccgtg gctggggaga gaggttctgag gattgtcaga gcctgacgag cactgtctgt 660
gcccgtgggt gtgcccgtg caagggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtg 720
25 gctgcccgtg gcacggggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga caggtttgag 840
tccatgcccc atccccaggg ccggtatata ttccggccca gctgtgtgac tgcctgtccc 900
tacaactacc ttctacgga cgtgggatcc tgcacctctg tctgccccct gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgccccg 1020
30 gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgcctat 1080
atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
gacctcagcg tcttcagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
35 tactcgctga ccctgcaagg gctgggcata agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacacccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcgac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtgggcca gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccctcgggg ccaggagtgc 1620
40 gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggaggat atgtgaatgc caggcactgt 1680
ttgcccgtgc acctgagtg tcagcccagc aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgctg gggccgctgc 1800
cccagcggtg tgaacctga cctctcctac atgcccactc ggaagtttcc agatgaggag 1860
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc accactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
45 ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctctctg ggtggttggc 1980
attctgctgg tctgtgcttt ggggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcgggagact ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160
aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
50 cctgatgggg agaattgtga aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatactgta tggctggtgt gggctcccca 2340
tatgtctccc gccttctggg catctgcttg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400
atgccctatg gctgcctctt agaccatgct cgggaaaacc gcggacgcct gggctccag 2460
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
ctcgtaacaa gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2580
55 attacagact tggggtggc tgggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc 2700
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtaaa atgttgatg 2880
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagtgggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
agggaccccc agcgtcttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

	gaggagatatac	tggataccacca	gcagggtcttc	ttctgttccag	accctgcccc	gggcgctggg	3120
	ggcatggtcc	accacaggca	ccgcagctca	tctaccagga	gtggcggtgg	ggacctgaca	3180
	ctagggctgg	agccctctga	agaggaggcc	cccagggtctc	cactggcacc	ctccgaagg	3240
5	gctgggtccg	atgtatttga	tgggtgacctg	ggaatggggg	cagccaagg	gctgcaaagc	3300
	ctccccacac	atgaccccg	ccctctacag	cggatcacgtg	aggaccccac	agtaccctg	3360
	ccctctgaga	ctgatggcta	cgttgccccc	ctgacctgca	gccccagcc	tgaatatgtg	3420
	aaccagccag	atgttcggcc	ccagccccc	tgcggcgag	aggccctct	gcctgctgcc	3480
	cgacctgctg	gtgccactct	ggaaaggcc	aagactctct	ccccaggga	gaatggggtc	3540
10	gtcaaagacg	tttttgctt	tgggggtgcc	gtggagaacc	ccgagtactt	gacacccag	3600
	ggaggagctg	ccccctagcc	ccaccctct	cctgccttca	gcccagcctt	cgacaacctc	3660
	tattactggg	accaggaccc	accagagcgg	ggggctccac	ccagcacctt	caaagggaca	3720
	cctacggcag	agaaccacga	gtacctgggt	ctggagcgtgc	cagtgtga		3768
15	<210> 53						
	<211> 1986						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20	<300>						
	<302> ERBB3						
	<310> XM006723						
	<400> 53						
25	atgcacaact	tcagtgtttt	ttccaatttg	acaaccattg	gaggcagaag	cctctacaac	60
	cggggcttct	cattgtttgat	catgaagaac	ttgaatgtca	catctctggg	cttccgatcc	120
	ctgaaggaaa	ttagtgtctg	gcgtatctat	ataagtgcc	ataggcagct	ctgctaccac	180
	cactctttga	actggaccaa	ggtgcttcgg	gggcctacgg	aagagcgact	agacatcaag	240
30	cataatcggc	cgcgagaga	ctgcgtggca	gagggcaaag	tgtgtgacct	actgtgctcc	300
	tctgggggat	gctggggccc	aggccctggt	cagtgtctgt	cctgtcgaaa	ttatagccga	360
	ggaggtgtct	gtgtgaccca	ctgcaacttt	ctgaatgggg	agcctcgaga	atttgcccat	420
	gaggcggaat	gcttctcctg	ccaccggaa	tgcaaccca	tggagggcac	tgccacatgc	480
	aatggctcgg	gctctgatac	ttgtgtctca	tgtgccatt	ttcgagatgg	gccccactgt	540
	gtgagcagct	gcccccatgg	agtccctaggt	gccaaaggcc	caatctacaa	gtaccagat	600
35	gttcagaatg	aatgtcggcc	ctgccatgag	aactgcaccc	aggggtgtaa	aggaccagag	660
	cttcaagact	gtttaggaca	aacactgggt	ctgatcggca	aaacccatct	gacaatggct	720
	ttgacagtga	tagcaggatt	gttagtgatt	ttcatgatgc	tggcgggcac	ttttctctac	780
	tggcgtgggc	gccggattca	gaataaaagg	gctatgaggg	gatacttgga	acggggtgag	840
	agcatagagc	ctctggaccc	cagtgagaag	gctaaacaa	tcttgccag	aatcttcaaa	900
40	gagacagagc	taaggaagct	taaagtgtct	ggctcgggtg	tctttggaac	tgtgcacaaa	960
	ggagtgtgga	tccctgaggg	tgaatcaatc	aagattccag	tctgcattaa	agtcattgag	1020
	gacaagagtg	gacggcagag	ttttcaagct	gtgacagatc	atatgtctgg	cattggcagc	1080
	ctggaccatg	cccacattgt	aaggctgctg	ggactatgcc	cagggtcac	tctgcagctt	1140
	gtcactcaat	atttgctct	gggttctctg	ctggatcatg	tgagacaaca	ccggggggca	1200
45	ctggggccac	agctgctgct	caactgggga	gtacaaaattg	ccaagggaat	gtactacctt	1260
	gaggacaatg	gatatggtgca	tagaaaacctg	gctgcccga	acgtgctact	caagtcaccc	1320
	agtcaggttc	aggtggcaga	ttttgggtgtg	ctgacactgc	tgctctctga	tgataagcag	1380
	ctgctataca	gtgaggccaa	gactccaatt	aagtggatgg	cccttgagag	tatccacttt	1440
	gggaaataca	cacaccagag	tgtatgtctg	agctatgggt	tgacagtttg	ggagtgtgat	1500
50	accttcgggg	cagagcccta	tgcagggtga	cgattggctg	aagtaccaga	cctgctagag	1560
	aagggggagc	ggttggcaca	gccccagatc	tgcaaatgt	atgtctacat	ggtgatggct	1620
	aagtgtttga	tgattgatga	gaacattcgc	ccaaccttta	aagaactagc	caatgagttc	1680
	accaggatgg	cccagagacc	accacggtat	ctggtcataa	agagagagag	tgggcctgga	1740
	atagcccctg	ggccagagcc	ccatgggtctg	acaaacaaga	agctagagga	agtagagctg	1800
55	gagccagaac	tagacctaga	cctagacttg	gaagcagagg	aggacaacct	ggcaaccacc	1860
	acactgggct	ccgccctcag	cctaccagtt	ggaacactta	atcggccacg	tgggagccag	1920
	agccttttaa	gtccatcatc	tggatacatg	ccatgaacc	agggtaatct	tgggggtctt	1980
	ccttag						1986
60	<210> 54						
	<211> 1437						

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tggagaaaag acgactcgtt catcggggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gatttttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaatc caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgag agaaatccct 300
15 gattttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
atgggtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taagggaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
gatcgtatga agcttccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gagtacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
20 ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gtcctctgtg cacagggtgc tactgtgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
25 gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960
atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020
ttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
30 acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacttgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatggggcga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctcctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgttaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagccttcc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgct gttcttggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcctt 180
tocagcgagg gaaggcatgt gaggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
50 aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
accaagaagg agaactgcc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
60 <211> 679
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agccccgggg 60
 cagccggcgg gtgtcgccgc agcggcgcggt gtgtcccgcc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcacccctg tgtccaaggt gcgactgtgc gggggggcgg ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc cggagccctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagtccgc cgcatttcac 420
 agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggggggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtcacctc gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atggctgagg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgtcgccctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgtccctg 120
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgtc tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggttg tgacaagggt attcagccag 240
 cagggtact tcttcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
 ttcaactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaatacaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcggtcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gagggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcgggt ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggtaccac 240
 ttgcagctgc agcggtatg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
<211> 624
10 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF16
15 <310> NM003868

<400> 59
atggcagagg tggggggcgt cttgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
20 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
gtgcaacggga cccgccacga ccacagccgc ttccgaatcc tggagtttat cagcctgggt 300
gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
25 gaaaactggg acaacaccta tgctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
tattacgtgg ccctgaacaa agatgggtca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
agagacctct ttactatag gtaa 624

30 <210> 60
<211> 651
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> FGF17
<310> XM005316

40 <400> 60
atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
tgtcaaaactc agggggagaa tcaccogtct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
45 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
gccccaccc gcccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

<210> 61
55 <211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF18
60 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttctctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggttc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcggggtc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg ccagctcctt agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcacg gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctgag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcgagcgg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgc ccctgcctt ctcgagcggc gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggccc agagcgcgca cagtttctctg 240
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgcccagcg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcaggg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccggctc ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggccttctt 480
 ccactctctc atttctctgc catgctgccc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg ccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600
 35 gggcttgatc cgggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 ggggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg gggggcactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcaagtgcg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttggt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120
aggagcgcgg cggagcggag cggccgcggc gggccggggg ctgcgagct ggcgcacctg 180
5 cacggcatcc tgcgcgcggc gcagctctat tgccgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
cccgcagcga gcgtgcaggc caccgcggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
atcagtgtgg cagtgggact ggctcagtatt agaggtgtgg acagtgggtct ctatcttggg 360
atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
10 actggcgcga ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
tccaagagyc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

<210> 65
<211> 630
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF21
<310> XM009100

<400> 65
25 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggt 60
cttctgctgg gagcctgccca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180
ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaatct tgggagtcaa gacatccagg 300
30 ttcctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tcactttga ccctgagcc 360
tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
ccagctcgct tcctgccact accaggcctg cccccgcac tcccgagcc acccggaatc 540
ctggcccccc agccccccga tgtgggctcc toggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 630

<210> 66
<211> 513
40 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF22
45 <310> XM009271

<400> 66
atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
gcggaacccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
50 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgc gcgtggatcc cggcgccgc 180
gtgcaggcca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
gtgggcgtcg tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccc 300
ggcgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcacgaa 360
gagaacggcc acaacaccta cgctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gcccatgttc 420
55 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcgggc ggacggggcg gtaccacctg 480
tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

<210> 67
60 <211> 621
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5

<400> 67
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgtctcccg cggtcctgct ggccttgetg 60
gcgccttggg cggggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacacgg cagctggag 120
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggct tccacctoca ggcgtcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttctt ggccatgagc 420
agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
15 ctcttcccca acaactacaa cgctacgag tcctacaagt acccggcct gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cggccaccat gaaggtcacc 600
cacttctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF6
<310> NM020996

<400> 68
30 atgtcccggg gagcaggagc tctgcagggc acgtgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttggagtga gaagtgcctt ctctgttggc atgaacagta aaggagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagtccaga gaaacctcc tgccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50 <400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55 <210> 70
<211> 628
<212> DNA
60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5 gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgtttgg 60
gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
tctcaggcgg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtggg ctctacctcg ggatgaatga 360
gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
cgaagaaaac tgggtataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg acactggaag 480
gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac ccgcacaaag tacctgaact 600
15 gtataaggat attctaagcc aaagttga 628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
30 gagtccttcc tgggtccacc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
atcacagggg agggagtggg ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
tgcgtaacca gcagcccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
gctctccctc cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35 acagataaca ccaaaccaaa ccgtatgccc gtagctccat attggacatc ccagaaaaag 480
atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttcaa atgcccttcc 540
agtgggaccc caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaaagaatt caaacctgac 600
cacagaattg gaggctacaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
40 cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tccccccacc ggccatcct gcaagcaggg 780
ttgcccgcga acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taagggtgtac 840
agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg agtggaatgg gagcaagatt 900
ggcccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
aaagagatgg aggtgcttca ctttaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
45 tgcttgccgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgccctgt acctggagat catcatctat 1140
tgcacagggg ccttcctcat ctctgcatg gtggggctcg tcatcgtcta caagatgaag 1200
agtgttacca agaagagtga ctccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
50 gttcttctgg ttccggccatc acggctctcc tccagtggga ctcccatgct agcaggggtc 1380
tctgagtatg agcttccga agaccctcgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg caggtgggtg tggcagaggc tatcgggctg 1500
gacaaggaca aacccaaccg tgtgacaaaa gtggctgtga agatgttgaa gtccggacgca 1560
acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55 cataagaata tcatcaacct gctgggggccc tgcacgcagg atggtccctt gtatgtcatc 1680
gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg gagtacctgc agggccggag gccccaggg 1740
ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctcctc caaggacctg 1800
gtgtcctgcy cctaccaggt ggcccgaggg atggagatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagatagca 1920
60 gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacgca 1980
cgactgcctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta caccaccag 2040
agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcaactctgg cggctcccca 2100

	taccccggtg	tgccctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggaggggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gacccacctt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgccccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	cccgacaccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcattgagccg	2400
	ctgcccggag	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atggcggtgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgccctgggccc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggtcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggccccgt	180
	gagcgtggtg	gccactggta	caaggagggc	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggaggg	gccgcctaga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgctacctc	300
25	tgccctggcac	gaggctccat	gatcgctcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgtgtgccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tgacagggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggctgcgcc	atcagcactg	gagtcctcgtg	atggagagcg	tggtgccttc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	ggtccccgca	ccggcccatc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tcgagacatc	aatagctcag	aggtggaggt	cctgtacctg	960
	cggaaacgtgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agttctcctg	gctcacgggtg	ctgcccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgccccg	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgctccacgg	ccggcaccac	1200
40	cgcgcgcgccg	ccactgtgca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggcccagaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccctgggtac	gaggcgtgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccctag	gcgagggctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggaggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tggtgtctgc	1620
	acccaggaag	ggcccctgta	cgtgatcgtg	gagtgcgccg	ccaagggaaa	cctgcgggag	1680
	ttctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacgggtcc	tcggagcagt	1740
	gagggggccgc	tctccttccc	agtccctggtc	tcctgcgcct	accaggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtatctgg	agtcccggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccgcaa	tgtgtgtgtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	cagctgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cgggtggagga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccacact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtgtgca	cgcagcgcgc	tcccagaggg	ctaccttcaa	gcagctgggtg	2220
	gagggcgtgg	acaaggtcct	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggacctt	attccccctc	tggtggggac	gcagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccccct	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5

<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10

<400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgcccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctgggtacc actcgatgga ggcggtgcgc 180
agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctgggtct tccaggaggt gccctatgag 240
gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccggt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360
ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaaacaa cctcttctct gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
gggctggagc actccagcaa cccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540
gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cggcctgacc accggccgcc cgggcctccc cagccaccac cccagggtgg gaagccagag 720
cggcccccaa agccggggccc ccagtcacg ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
ggccccaaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgctg ggagatgttc 840
gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccctcg ggcactttct gcgtgggtct cccgggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
caagacggtc gttttgtctt tttcaaaggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccc gctacccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccatctgggt ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gccatcagt 1200
gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gcggatggag 1320
ccgggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
ggggcgagaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtggt cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctcg tcttgggct cactacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcga ggggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
caggagtggg tctga 1695

40

<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50

<400> 74
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cgggttgatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180
tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagtctat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgccggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagaggagg gatttttggc acatgcctac ttccctggac cagggaattgg aggagatacc 660

60

5 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttag cagtcctatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgattttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 10 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 15 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctgggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggattgat 1320
 tcagccattt gctgggagga cgctcggaac acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagga tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 20 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 tatccaagat ccatacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaa 1800
 25 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75
 <211> 1818
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT4MMP
 30 <310> AB021225

<400> 75
 atgcggcgcc gcgcagcccg gggaccgcgc ccgcgcgcgc cagggcgcgc actctcgcgc 60
 35 ctgcgcgtgc tgcgcgtgc gctgctgctg ctgctggcgc tggggaccgc cggggctgc 120
 gccgcgcgcg aaccgcgcgc gcgcgcgcg gacctcagcc tgggagtgga gtggctaagc 180
 aggttcgggt acctgcccc ggtgaccccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
 ctgtctaagg ccatacagc catgcagcag tttgggtggc tggaggccac cggcatcctg 300
 gacgaggcca cctggccct gatgaaaacc ccacgctgct cctcctctgc 360
 40 ctgaccagg ctcgcaggag acgccaggct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaa 420
 ctgtcgtgga gggctccggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacgggtgc 480
 gcaactcatg actacgccct caaggtctgg agcgacattg cgccccgaa cttccacag 540
 gtggcgggca gcaccgcga catccagatc gacttctcca aggcgcacca taacgcagc 600
 taccctctcg acgcccgcg gcaccgtgac cagccttct tccccggcca ccaccacac 660
 45 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctctc ggatgccac 720
 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gaggttggcc acgccattgg gtaagccat 780
 gtggcgcgtg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgaccgcgtg 840
 cgctacgggc tccccacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900
 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctcccctgc tgcggagcc ccagacaac 960
 50 cggctccagc ccccgcccag gaaggacgtg cccacagat gcagactca ctttgacgcg 1020
 gtggcccaga tccgggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggctgacg 1080
 cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcccgt tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
 ttctttaaag gagacagga ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggataccc 1260
 55 cgcctcgtct cgacttcag cctccgcct cagcgcatcg acgctgcctt ctctgggccc 1320
 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgtacga tgaccacag 1380
 aggcacatgg acccgggcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcagc 1440
 ctggacgacg ccatgcgctg gtccgacggt gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500
 tggaaaagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc cacggcccg 1560
 60 gactggctgg tgtgtggaga ctcacaggcc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620
 gcagaggggc cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggtac 1680
 gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctcccccg gggccccag cccactggtg 1740
 gctgccacca tgcgtgctgct gctgcgcga ctgtcaccag gcgcctgtg gcagcgggc 1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc ccggggcgcg cgcgcgcgcg gccgcgcgcg 60
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg cgggcggcgc cggcgccgcg gggggcaggg 180
aaccgggcag cggtagcggg ggcggtggcg cgggcggacg aggcggaggg gcccttcgcc 240
gggcagaact cgttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcactctgc 300
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggcatc 360
20 ccggtcaccg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggg 420
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgtatgc cctgactgga 480
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
ctgacctttg aagaggtggc ataccatgag atcaaaaagt accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg ttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggc 840
gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900
gcgcccctct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgcccagga cgatctccag 960
30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tccgagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
ccccctcggc cgcccctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg cagcagggct accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcacgcac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtagtg gcgctacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcac 1560
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctacccgcgc 1680
aacatctcgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggctgcccc aggcagacgt ggacatcatg gtgacctca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgccgtgg ccgtggtcat cccctgcacg ctgtccctct gcacccctgg gctggtctac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcgccca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgtg ctgcttctgc tgcctggcacc gccgcgcgcg 60
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggg 120
tacctgccgc cccccaccc tggccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcat ggaccaggg 240

	acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccgctgc	tccctgcctg	acgtgctggg	ggtggcgggg	300
	ctggtcaggg	ggcgctgccc	gtacgctctg	agcggcagcg	tgtggaagaa	gcgaaccctg	360
	acatggaggg	tacgttcctt	ccccagagc	tcccagctga	gccaggagac	cgtaggggtc	420
	ctcatgagct	atgcctgat	ggcctggggc	atggagtcag	gcctcacatt	tcatgaggtg	480
5	gattcccccc	agggccagga	gcccgcacatc	ctcatcgact	ttgcccgcg	cttccaccag	540
	gacagctacc	ccttcgacgg	gttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ccctggggag	600
	caccccatct	ccggggacac	tcactttgac	gatgaggaga	cctggacttt	tgggtcaaaa	660
	gacggcgagg	ggaccgacct	gtttgccgtg	gctgtccatg	agtttggcca	cgcctgggc	720
	ctggggccact	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccaggg	tccggtgggc	780
10	gaccctgaca	agtaccgcct	gtctcaggat	gaccgcgatg	gcctgcagca	actctatggg	840
	aaggcgcccc	aaaccccata	tgacaagccc	acaaggaaac	ccctggctcc	tccgccccag	900
	cccccgccct	cgcccacaca	cagcccatcc	ttcccatccc	ctgatcgatg	tgagggcaat	960
	tttgacgcca	tcgccaacat	ccgaggggaa	actttcttct	tcaaaggccc	ctggttcttg	1020
	cgcctccagc	cctccggaca	gctgggtgtc	ccgcgacccg	cacggctgca	ccgcttcttg	1080
15	gaggggctgc	ccgcccaggt	gaggggtggtg	caggccgcct	atgctcggca	ccgagacggc	1140
	cgaatcctcc	tcttttagcg	gccccagttc	tgggtgttcc	aggaccggca	gctggagggc	1200
	ggggcgcgcc	cgctcacgga	gctggggctg	ccccggggag	aggaggtgga	cgccgtgttc	1260
	tcgtggccac	agaacgggaa	gacctacctg	gtccgcggcc	ggcagtagtg	gcgtacgac	1320
	gagggcgcg	cgcgcccggg	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagcctctg	ggaaggcgcg	1380
20	ccccctccc	ctgacgatgt	caccgtcagc	aacgcaggtg	acacctactt	cttcaagggc	1440
	gcccactact	ggcgcttccc	caagaacagc	atcaagaccg	agccggacgc	ccccagccc	1500
	atggggccca	actggctgga	ctgccccgcc	cggagctctg	gtccccgcgc	ccccaggccc	1560
	cccaaagcga	cccccggtgc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagctcaa	ccaggccgca	1620
	ggacgttggc	ctgctcccat	cccgtgtctc	ctcttgcccc	tgctggtggg	gggtgtagcc	1680
25	tcccgtga						1689
	<210> 78						
	<211> 1749						
30	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MTMP						
35	<310> X90925						
	<400> 78						
	atgtctcccg	ccccaaagacc	ctcccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgcc	ccctcggtc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
40	caatatggct	acctgcctcc	cggggaccta	cgtaccaca	cacagcgctc	acccagtc	180
	ctctcagcg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttcaga	caagtttggg	300
	gctgatgaca	aggccaatgt	tcgaaggaa	cgctacgcca	tccagggtct	caaatggcaa	360
	cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccca	agggtggcga	gtatgccaca	420
45	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttcgcgctg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttccgc	480
	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttccctggc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tctgggtggc	tgtgcacgag	720
50	ctggggccatg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgaccctt	cgcccatcat	ggcacccttt	780
	taccagtggg	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccc	gggcatccag	840
	caactttatg	gggggtgagtc	aggggttcccc	accaagatgc	cccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttctctga	taaaccacaa	aaacccacct	atgggcccac	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
55	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgccc	tggccagttc	1080
	tggcgggggc	tgccctgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgtc	1140
	ttcttcaaa	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgaggggct	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgccca	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
60	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
	gagtcctcca	gaggggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagca	1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggg gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cggtagggcct tgcaagtctt 1680
 5 ttcttcagac gccatggggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgagg ccacgctag cggcttgatc cgccagaagc ggaggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgaggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggtatattg caggcaaggc 240
 tactacttc aaatgcacc ccatggagct ctcatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgtt tgccatcca gggagtga 360
 25 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctt accatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaa atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgat ttggggaaac ggtcccgaag 660
 30 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcccg gccacttcaa ggaccccaag cggtgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
 50 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaacagga 420
 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtcctcagag cctatcccaa tgctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
 5 ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga ttccagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta ttctgacctg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctgggtcag tctgggcccg 420
 gcgaagagag ccttctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccgg 480
 aggaacgaga tccccctaatt cactttcaac acccccatac cacggcggca caccgggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag ccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggg caggggaggc cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgccggc cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcacctggc 120
 ggggcgcccc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 agcggccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 30 gtggagggtg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
 aagaggggac gactctatgc ttccggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tccggctgt accggacggt gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgac cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
 35 cgctgtctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 cccctggtta aggggtcca gcccagcgg cgggcgagca agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttccgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcaactg 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgctgggct 60
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgcctcc 180
 tcctcccccg cagcttctct ggccagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagccccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagttt cagcaaaaa 420
 ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa agggcgggga gtggtatgtt gccctgaata aaaggagaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
<211> 649
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF8
<310> NM006119

<400> 84
15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgetggt cctctgcctc 60
caagcccagg taactgttca gtcctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcatac acgcatggc agaggacggc 240
gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgca 300
ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
ctgcagaatg ccaagtacga gggctgggtac atggccttca cccgcaaggc cgggccccgc 480
aagggctcca agacgcgga gacccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgc 540
ggccaccaca ccaccgagca ggcctgcgc ttcgagttcc tcaactacc gcccttcacg 600
cgacgcctgc gcggcagcca gaggacttgg gcccgggaac cccgatagg 649

25 <210> 85
<211> 2466
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGFR2
35 <310> NM000141

<400> 85
atgggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180
cgctgcctgt tgaaagatgc cgcctgtatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240
cccaacaata ggacagtgc tattggggag tacttgagca taaagggcgc cagccctaga 300
gactcgggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360
atgggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
gtgggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaataaata cgggtccatc 720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780
50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atgggtggtaa cagtcactct gtgccgaatg 1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacccaa 1260
cgtatcccc tgccggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
aacaccccg cgggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
60 gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtgggtcat ggcggaagca 1500
gtgggaattg acaaaagcaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggactttg tgcattgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtcttcggg gtgttaatgt gggagatctt cacttttaggg 2100
 10 ggctcgccct acccagggat tcccggtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagtctctgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86
 30 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggcgg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 tcctcggagt ctttggggac ggagcagcgc gtctgtgggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccg gccagcagga gcagtgtgtc ttccgcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccgcg ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240
 ctggtgcctt cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 35 cacgaggact ccggggccta cagctgcggg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 ttcagtgctg gggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc ccttactgga cacggcccga gcggatggac 480
 aagaagctgc tggcgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540
 aacccactc tctccatctc ctggtgaag aacggcaggg agttccgagg cgagcaccgc 600
 attggaggca tcaagctgcg gcacagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660
 40 tcggaccgag gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgctgg acgtgtgga gcgctcccc caccggccc tctgcaggc ggggctgcc 780
 gccaaccaga cggcgtgct gggcagcgag gtggagtcc actgcaagg gtacagtgc 840
 gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac tggaggtga acggcagcaa ggtgggccc 900
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggg ctaacaccac cgacaaggag 960
 45 ctagggttct tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgt gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcggg agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggcttct tctgttcat cctggtgggt gcggctgtga cgctctgcc cctgcgcagc 1200
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag 1260
 50 cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc 1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggcccccac ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcggggc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgtctcg gccaggtgg catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620
 ctgctggggc cctgcacgca gggcggggcc ctgtactgtc tgggtggagta cgcggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtctt gcgggcgcgg cggcccccg gcctggacta ctctctcgac 1740
 acctgcaag cccccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag 1800
 gtggcccggg gcattggagta cttggcctcc cagaagtgc tccacaggg cctggctgcc 1860
 60 cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgccctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcagt ctggtccttt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg cgtaccccg catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
 cagcacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccc cgccctccca gaggcccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccctaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
 agtcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cagcacctgc tgcccccggc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcgacgtg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> E08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaac caaaaaagt aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct gggtcccctt caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcc tgcagctatc 420
 ggggtaaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca cgggcacaaa ttcttgctg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720
 ggccatgggt ctatactctt gaccctcaca cccgctggga gtactgtgca attaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcctttgga acaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggtacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct cagcagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 ggggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccttg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgta atatcttggtg 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 45 tgggttagttt gagatacaga aataaacata tctcggagg atcattgata agggagagtt 1500
 ggggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctgggttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 50 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatgggtc 1980
 ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
 55 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatatt aacatataag gtaccacagt 2100
 ca 2102

60 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ID3
<310> XM001539

5 <400> 88
atgaaggcgc tgagcccggt gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
agtctggcca tcgcccgggg ccgaggggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtagcccg agtcccgaga 180
ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccatccag 300
acagccgagc tcactccgga acttgctcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
15 <211> 743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
20 <302> IGF2
<310> NM000612

<400> 89
25 atgggaatcc caatggggaa gtogatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctg 60
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgtcgacccc tccgacctg 300
cttccggaca acttccccag ataccccggt ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360
30 cagtcacccc agcgcctgcg caggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccggggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcacogtcc cctgattgct 480
ctaccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
40 <211> 7476
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> IGF2R
<310> NM000876

<400> 90
50 atgggggccc cgcgcggccc gagccccac ctggggcccg cgcgcgcccg ccgcccgcag 60
cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctgctg ccccgggggtc cagcgaggcc 120
caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
agtgtctgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttata attcagtggt tgactctgtt 300
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
tgcaagaaag acatatattaa agcaaataag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgata aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtccccc ggcaactgcc cctgcctggt aagaggacac 720
caggcgtttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tgggtgcgcaa ggacaggctt 780
gtcctgagtt acgtgagga agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

5 gcggtgacta ttacatttgt ttgcccgtcg gagcggagag agggcaccat tcccaaactc 900
 acagctaaat ccaactgccg ctatgaaatt gaggggatta ctgagtatgc ctgccacaga 960
 gattacctgg aaagtaaaac ttgttctctg agcggcgagc agcaggatgt ctccatagac 1020
 ctacacaccac ttgcccagag cggaggttca tcttatattt cagatggaaa agaatttttg 1080
 10 ttttatttga atgtctgtgg agaaactgaa atacagttct gtaataaaaa acaagctgca 1140
 gtttgccaag tgaanaagag cgatacctct caagtcaaag cagcaggaag ataccacaat 1200
 cagaccctcc gatattcgga tggagacctc accttgatat attttggagg tgatgaatgc 1260
 agctcagggt ttccagcggat gagcgtcata aactttgagt gcaataaaac cgcaggtaac 1320
 gatgggaaag gaactcctgt attcacaggg gaggttgact gcacctactt cttcacatgg 1380
 15 gacacggaat acgcctgtgt taaggagaag gaagacctcc tctgcggtgc caccgacggg 1440
 aagaagcgct atgacctgtc cgcgctgggc cgccatgcag aaccagagca gaattgggaa 1500
 gctgtggatg gcagtcagac ggaaacagag aagaagcatt ttttcattaa tatttgtcac 1560
 agagtgtctg aggaaggcaa ggcacgaggg tgtcccagag acgcggcagt gtgtgcagtg 1620
 gataaaaaatg gaagtaaaaa tctgggaaaa tttatttctt ctcccatgaa agagaaagga 1680
 aacattcaac tctcttatct agatggtgat gattgtgggc atggcaagaa aattaaaact 1740
 aatatcacac ttgtatgcaa gccaggtgat ctggaaagtg caccagtgtt gagaacttct 1800
 20 ggggaaggcg gttgctttta tgagtttgag tggcgacacag ctgcggcctg tgtgctgtct 1860
 aagacagaag gggagaactg cacggtctttt gactcccagg cagggttttc ttttgactta 1920
 tcacctctca caaagaaaaa tgggtgcctat aaagtgtgaga caaagaagta tgacttttat 1980
 ataaatgtgt gtggcccggg gtctgtgagc cctgtgcagc cagactcagg agcctggccag 2040
 gtggcaaaaa gtgatgagaa gacttggaaac ttgggtctga gtaatgcgaa gctttcataat 2100
 tatgatggga tgatccaact gaactacaga ggcggcacac cctataacaa tgaaagacac 2160
 acaccgagag ctacgctcat cacctttctc tgtgatcgag acgcgggagt gggcttccct 2220
 25 gaatatcagg aagaggataa ctccacctac gtagtgacc gaccctcca cgctggagca gtacgacctc 2280
 ccggaggagc ccctggaatg cgtagtacc gaccctcca cgctggagca gtacgacctc 2340
 tccagtctgg caaaatctga aggtggcctt ggaggaaact ggtatgccat ggacaactca 2400
 ggggaacatg tcacgtggag gaaatactac attaacgtgt gtcggcctct gaatccagtg 2460
 ccgggtctga accgatatgc atcggtctgc cagatgaagt atgaaaaaga tcagggtctcc 2520
 30 ttactgaag tgggttccat cagtaacttg ggaatactgt aatgggtcgg cctgcaccac ggtggttgag 2580
 gacagcggca gcctccttct ggaatactgt aatgggtcgg cctgcaccac ggtggttgag 2640
 agacagacca catataccac gaggatccat ctctgtctgt cctgtgtgaa cacagaggct 2700
 caccctctct tttctctcaa ctgggagtgt gtggtcagtt tctgtgtgaa cacagaggct 2760
 gcctgtccca ttcagacaac gacggataca gaccaggctt gctctataag ggatcccaac 2820
 35 agtggatttg tgtttaatct taatccgcta aacagttcgc aaggatataa cgtctctggc 2880
 attgggaaga tttttatggt taatgtctgc ggcacaatgc ctgtctgtgg gaccatcctg 2940
 ggaaaacctg cttctggctg tgaggcagaa acccaaaactg aagagctcaa gaattggaag 3000
 ccagcaaggc cagtcggaat tgagaaaagc ctccagctgt ccacagaggg cttcatcact 3060
 ctgacctaca aagggcctct ctctgccaaa ggtaccgctg atgcttttat cgtccgcttt 3120
 40 gtttgcaatg atgatgttta ctacgggccc ctcaaatcc tgcataaaga tatcgactct 3180
 gggcaaggga tccgaaacac ttactttgag tttgaaaccg cgttggcctg tgttctctct 3240
 ccagtggact gccaaagtcac cgacctggct ggaaatgagt acgacctgac tggcctaagc 3300
 acagtcagga aaccttggac ggctgttgac acctctgtcg atgggagaaa gaggactttc 3360
 tatttgagcg tttgcaatcc tctcccttac attcctggat gccagggcag cgcagtgggg 3420
 45 tottgcttag tgtcagaagg caatagctgg aatctgggtg tgggtgcagat gactcccaa 3480
 gccgcggcga atggatcttt gagcatcatg tatgtcaacg gtgacaagtg tgggaaccag 3540
 cgcttctcca ccaggatcac gtttgagtgt gctcagatat cgggctcacc agcatttcag 3600
 cttcaggatg gttgtgagta cgtgtttatc tggagaactg tggagacctg tcccgttgtc 3660
 agagtggaaag gggacaactg tgaggtgaaa gaccgaaggc atggcaactt gtatgacctg 3720
 50 aagcccctgg gcctcaacga caccatcggt agcgtggcg aatacactta ttacttccgg 3780
 gtctgtggga agctttctct agacgtctgc cccacaagtg acaagtccaa ggtggtctcc 3840
 tcatgtcagg aaaagcggga accgcagggg tttcacaagg tggcaggtct cctgactcag 3900
 aagctaaact atgaaaatgg cttgttaaaa atgaacttca cgggggggga cacttgccat 3960
 aagggtttatc agcgtctcac agcatcttct tttactgtg accgcggcac ccagcggcca 4020
 55 gtatttctaa aggagacttc agattgttcc tacttgtttg agtggcgaaac gcagtatgcc 4080
 tgcccacctt tccatctgac tgaatgttca ttcaaagatg gggctggcaa ctccctcgac 4140
 ctctcgtccc tgtcaaggta cagtgaacac tgggaagcca tcaactgggac gggggaccgg 4200
 gagcactacc tcatcaatgt ctgcaagtct ctggccccgc aggtgggac aggtgggac 4260
 cctccagaag cagccgctg tctgctgggt ggctccaagc ccgtgaacct cggcagggta 4320
 60 agggacggac ctcaagtggag agatggcata attgtcctga aatacgttga tggcgactta 4380
 tgtccagatg ggattcggaa aaagtcaacc accatccgat tcacctgcag cgagagccaa 4440
 gtgaactcca ggcccatggt catcagcgcc gtggaggact gtgagtacac ctttgcctgg 4500
 cccacagcca cagcctgtcc catgaagagc aacgagcatg atgactgcca ggtcaccaac 4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaaggag 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtoccc ttgtccctcc 4800
 5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgac agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt ctctcctgg 4920
 cacacgcgcg tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctcccttat tcatcgcact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccttgatttc tacatcaata ttgtgcagcc actaaatccc 5100
 10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatggtccc 5160
 cccatagata ttggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc tttagcgaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcacgcgtt ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340
 agcagagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctccctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 ttgtcagtcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
 accaaggggg catccttttg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggg gatcggtgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 20 gtccctctgt tcttccctct catattcaat ggggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 25 aaaacctacg acctgcggtt gctctcctct ctaccgggt cctggctcct ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aaggggccctt gggtgtctt 6120
 gaaagggcca gcatttgtag aaggaccaca actggtgacg tccaggtcct gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgttg tcacgtactc caaagggtat 6240
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcatectcc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctggggc 6360
 tccggggtg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatg gaccatcacc 6420
 aacctataa atggcaagag cttcagcctt ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
 tctgggcaga tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttcctccatc 6540
 35 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gccaacgat 6600
 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctt gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tctgttttgc ctcttcctct aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttcacca tcttcttcca ctgtgacctt ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 40 cactgactg cgcactgcca gtacctctt tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgtgc agcctgtctg tgggtggcgt cactgtctgc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggggggaaa cagtgataag taagctgacc 7020
 acttgcgtga ggagaagttc caacgtgtcc tacaaatact caaagggtgaa taaggaagaa 7080
 45 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140
 cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200
 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggtt tgaccatccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtggagaa cgacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380
 50 aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgagctacc	gcttcccaa	gctcacggtc	240
5	attaccgagt	acttgctgct	gttcgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
	cccaacctca	cggtcatccg	cggtctggaaa	ctcttctaca	actacgcctt	ggatcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccaaagga	atgtggggac	540
10	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caacaatgag	600
	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgcccag	cacgtgtggg	660
	aagcgggcgt	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcctca	cacctacagg	tttgagggct	ggcgtgtgtg	ggaccgtgac	840
15	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
	ggcgagtgca	tgaggagtg	ccctcgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcattccct	gtgaaggctc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aaacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagattgct	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
20	atcgagggtg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttcttc	1200
	ttcctaaaaa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgagcaa	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaaagc	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaattttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcgggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
25	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atcttaccctc	caccaccacg	1500
	togaagaatc	gcattcatcat	aacctggcac	cggtaccggc	ccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gcccacaacg	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
30	gtcaaggctg	tgacctcac	catggtggag	aacgaccata	tccgtggggc	caagagttag	1800
	atcttgtaca	ttcgacacaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttggacgt	tctttcagca	1860
	togaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
35	gaggaggtca	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtggtg	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttcttgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccggaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
40	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccctc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaaactc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgacctgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
45	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accggctaaa	cccggggaac	2700
	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggctcgtggc	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgctcgctg	tcctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	ccggagtag	2940
50	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttcctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcggtt	gggatggtct	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgctgtgga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
55	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
	aatccagctc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcattggtg	cgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggagcg	aaagggtgcg	tgcccggtgc	ctggatgtct	3540
60	cctgagtcct	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctggtc	cttcggggtc	3600
	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataaccca	agatgaggcc	ttccttctctg	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgctcc ccctggaccc ctccgacctcc tcgtccctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggctcctcg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctggggcgct cttcctgtct ctctgtgtgt acctgcgtct ggtcagcgcc 60
 gaggggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgtgtga gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgagg aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgacccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgtgtgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgctc atagaccgca ccaacgccaa cttcctgttg 360
 25 tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgtc gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgttggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gctgtgacc cgaagcccg ggggttcca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccc gcccccag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttggg 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggtcgtgct tcgcgctccc cggtcgtctc tcctcgtgct ggcgggcgcg 60
 gggcgggcgg cgggcgcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgccacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 50 cttggctcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tgggtctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttccagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcagggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720
 tcgtgggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggatttatag cagcagacaa taagacaat ggtacttgga ctacgctctg gttggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaacaa gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
 60 gttgtgtaccc aaggaaagcc agccattgct ctatagattt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
 gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

5 cctgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200
atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260
catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacccatc agttgaagaa 1320
atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380
tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440
gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500
atcaaaatgt aa 1512

10 <210> 94
<211> 4044
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> Flk1
<310> AF035121

20 <400> 94
atgcagagca aggtgctgct ggccgtcgcc ctgtggctct gcgtggagac ccgggcccgc 60
tctgtgggtt tgcttagtgt ttctcttgat ctgcccaggc tcagcataca aaaagacata 120
cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180
tggcctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggaggtgac tgagtgcagc 240
gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300
25 tacaagtgtc tctaccggga aactgacttg gcctcggtca tttatgtcta tgttcaagat 360
tacagatctc catattattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtctgtga cactactgag 420
aacaataaaca aaactgtggt gattccatgt ctgggtcca tttcaaactc caactgtgca 480
ctttgtgcaa gataccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcttgggac 540
agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggtcttctgt 600
30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagttgt cgttgtaggg 660
tataggattt atgatgtggt tctgagtcct tctcatggaa ttgaactatc tgttggagaa 720
aagcttctct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780
gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaaccag 840
tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aaccggagt 900
35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagaca 960
tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020
gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttggtta cccaccccca 1080
gaaataaaaat ggtataaaaa tggaaatacc cttagtcca atcacacaat taaagcgggg 1140
catgtactga cgattatgga agtgagtga agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200
40 accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260
cccagattg gtgagaaatc tctaattctc cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320
caaactgta catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtattgg 1380
cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgc aaaccatac 1440
ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccagggag gaaataaaaat tgaagttaat 1500
45 aaaaatcaat ttgtctaat tgaaggaaaa aacaaaactg taagtacctt tgttatccaa 1560
gcggaatg tgtagcttt gtacaaatgt gaagcggta acaaaagtcg gagaggagag 1620
agggtgatct ccttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680
cccactgagc aggagagcgt gtctttgttg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740
ctcacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgcccaca 1800
50 cctgtttgca agaacttgga tactctttgg aaattgaatg ccaccatggt ctctaatagc 1860
acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgatcct tgcaggacca aggagactat 1920
gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggctcag gcagctcaca 1980
gtcctagagc cgtgtggcacc cagctcaca ggaacctgg agaactcagac gacaagtatt 2040
ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca ctgtgggaatc cccctccaca gatcatgttg 2100
55 tttaaagata atgagacct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160
aacctcacta tccgagaggt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220
agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaagggtgc ccaggaaaag 2280
acgaacttgg aaatcattat tctagtaggc acggcgggtga ttgccatggt cttctggcta 2340
cttctgtgca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400
60 tacttgtcca tctcatgga tccagatgaa ctcccatttg atgaacattg tgaacgactg 2460
ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

5 acttgacagga cagtagcagt caaaatggtg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaagggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtccttca gtgatgtaga agaagaggaa gtcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttctc ggagaagaa 3120
 10 gtggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtggtt tgctgtggga aatattttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggg ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 20 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggt gaattggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95
 <211> 4017
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Flt1
 35 <310> AF063657

<400> 95
 atggtcagct actgggacac cggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttaaaa aggcaccacg 120
 40 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 tggctctttgc ctgaaatggg tagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 gaactctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 45 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tacttttaaaa aagttttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taactctgga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
 50 aaattactta gaggccatac tcttgtcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaaagg actttatact tgcgtgtaa ggagtggacc atcatcaaa 960
 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tctactgtga acatcgaaaa 1020
 55 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgcgggaagt tegtattggtt aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgtctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 gggaattata caatcttgct gagcataaaa cgtcacaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
 60 cgggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

agaattgaga gcatcactca ggcgatggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560
accttggttg tggctgactc tagaatttct ggaatctaca tttgcatagc ttccaataaa 1620
gttgggactg tgggaagaaa cataagcttt tatatcacag atgtgccaaa tgggtttcat 1680
gttaacttgg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttaac 1740
5 aagttcttat acagagacgt tacttggtt ttactgcgga cagttaataa cagaacaatg 1800
cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactcttaat 1860
cttaccatca tgaatgtttc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920
gtatacacag ggggaagaaat cctccagaag aaagaaatta caatcagaga tcagggaagca 1980
ccatacctcc tgcgaaacct cagtgtacac acagtggcca tcagcagttc caccacttta 2040
10 gactgtcatg ctaatggtgt ccccgagcct cagatcactt ggtttaaaaa caaccacaaa 2100
atacaacaag agcctggaat tatttttagga ccaggaagca gcacgctgtt tattgaaaga 2160
gtcacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaaagcca ccaaccagaa gggctctgtg 2220
gaaagttcag catacctcac tgttcaagga acctcggaca agtctaactt ggagctgac 2280
actctaactat gcacctgtgt ggctgcgact ctctcttggc tcctattaac cctctttatc 2340
15 cgaaaaatga aaaggtcttc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac 2400
ccagatgaag ttctcttggga tgagcagtgat gagcggtctc cttatgatgc cagcaagtgg 2460
gagtttgccc gggagagact taaactgggc aaatcacttg gaagaggggc ttttgaaaaa 2520
gtggttcaag catcagcatt tggcattaag aaatcaccta cgtgccggac tgtggctgtg 2580
20 aaaaatgctga aagagggggc cacggccagc gagtacaaag ctctgatgac tgagctaaaa 2640
atcttgaccc acattggcca ccactgaac gtggttaacc tgctgggagc ctgcaccaag 2700
caaggagggc ctctgatggt gattgttgaa tactgcaaat atggaaatct ctccaactac 2760
ctcaagagca aacgtgactt attttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2820
aagaaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc 2880
accagcagcg aaagctttgc gagctccggc ttccaggaag ataaaagtct gactgatgtt 2940
25 gaggaagagg aggattctga cggtttctac aaggagccca tcactatgga agatctgatt 3000
tcttacagtt ttcaagtggc cagagggcatg gacttctctt cttccagaaa gtgcattcat 3060
cgggacctgg cagcgagaaa cattctttta tctgagaaca acgtggtgaa gatttgtgat 3120
tttggccttg ccgggatat ttataagaac cccgattatg tgagaaaagg agatactcga 3180
cttctcttga aatggatggc tctgaatct atctttgaca aaatctacag caccaagagc 3240
30 gacgtgtggt cttacggagt attgctgtgg gaaatcttct ccttaggtgg gtctccatac 3300
ccaggagtac aaatggatga ggacttttgc agtcgcctga ggggaaggcat gaggatgaga 3360
gctcctgagt actctactcc tgaatcttat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420
ccaaaagaaa ggccaagatt tgcagaactt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca 3480
aatgtacaac aggatggtaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac aggaaatagt 3540
35 gggtttacat actcaactcc tgcttctctt gaggacttct tcaaggaaag tatttcagct 3600
ccgaagttta attcaggaag ctctgatgat gtcagatatg taaatgcttt caagttcatg 3660
agcctggaaa gaatcaaaac ctttgaagaa cttttaccga atgccacctc catgtttgat 3720
gactaccagg gcgacagcag cactctgttg gcctctccca tgctgaagcg cttcacctgg 3780
actgacagca aacccaaggc ctgcgtctga agtaacttga gagtaaccag taaaagtaag 3840
40 gagtcggggc tgtctgatgt cagcaggccc agtttctgcc attccagctg tgggcacgct 3900
agcgaaggca agcgcaggtt cacctacgac cagctgagc tggaaaggaa aatcgcgtgc 3960
tgctccccgc cccagacta caactcgggt gtcctgtact ccacccacc catctag 4017

45 <210> 96
<211> 3897
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> Flt4
<310> XM003852

55 <400> 96
atgcagcggg ggcgcgcgct gtgcctgcga ctgtggctct gcctgggact cctggacggc 60
ctggtgagtg gctactccat gacccccccg accttgaaca tcacggagga gtcacacgct 120
atcgacaccg gtgacagcct gtccatctcc tgcaggggac agcaccacct cgagtgggct 180
tggccaggag ctcaggaggc gccagccacc ggagacaagg acagcgagga cacgggggtg 240
gtgcgagact cgaagggcac agacgccagg cctactgca aggtgttgct gctgcacgag 300
60 gtacatgcc aagacacagg cagctacgtg tgctactaca agtacctaa ggcacgcatc 360
gagggcacca cggccgccag ctctacgtg ttctgtgag actttgagca gccattcatc 420
aacaagcctg acacgtctctt ggtcaacagg aaggacgcca tgtgggtgcc ctgtctggtg 480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tcgcaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggttg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caacccttcc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtcgctg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggctcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	gggtgtcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcatca	gcgtcgagtg	gctcaaaggga	1020
10	cccctcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	taccccccg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	cacctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgtgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggg	ggtgaatgtg	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacgggggtg	cccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cgggccttga	caccctgcaa	gatgtttgccc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcg	tgactggagg	gcgggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggaggga	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaagcc	1740
	gacagctaca	tgacctgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	acccgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	cacctctctg	1860
	gcccgcagcc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccagagca	cgagggccac	tatgtgtgcg	aagtgcaga	ccggcgacgc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcggtgcagg	ccctggaagc	ccctcggtc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctggtgaac	gtgagcgact	cgctggagat	gcagtgtctg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcgtg	tgttacaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcattccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttgtc	2340
	gggtaccggcg	tcactcgtgt	cttctctctg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaaggtgggtg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgtga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aaactcctcg	ggcgctgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tgggtgatcgt	ggagtctctgc	aagtaaggca	acctctccaa	cttctctgcg	2820
40	gccaagcggg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggctgag	cccgtgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgca	tccacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagaccccga	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggcccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgcgt	gtggtccttt	3300
	gggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgagggcccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcga	tacgcgcgat	catgctgaac	tgctggtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctggtgga	gatcctgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgcagc	ctctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgccagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccagggtat	taccaactggg	tgtcctttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttcctcc	aggatgaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	acccaacga	cctacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgccatgtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttgagc	180
	tggcttttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tggtcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcggtcca	tttcaaactc	caactgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccgag	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagtaccag	tctattatgt	acatagttgt	cggtgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcg	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tgaggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaacccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccgggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgacagcatc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctgggt	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	ccccccccc	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tggaaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctgggtattg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaacccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	tgtcttaaat	tgaagaaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tggtatccaa	1560
	gcggaacatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	aggggtgatc	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgatttga	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaataag	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagctttaag	aatgcaccc	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcactcctac	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttgtgga	attctgcaaa	2760
	tttgaaaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccttca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

ttaggtgctt cccatattcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
 5 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 10 tcttttggtg gaatgggtgcc cagcaaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacggg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509

25 <400> 98
 atgcacagct ttctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgc tcacagcttc 60
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 30 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
 gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaat 360
 tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gacctgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
 tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aagggtctctg aggggtcaagc agacatcatg 480
 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
 35 cttgctcatg cttttcaacc aggccaggtt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
 gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
 accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
 ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaaagc gtgtgacagt 840
 40 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
 cggttttttc aagggaataa gtactggggt gttcagggac agaattgtgt acacggatag 1080
 cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgtgctgct 1140
 45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggtat 1200
 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
 ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga

50 <210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269

60 <400> 99
 aaagaaggta agggcagtga gaatgatgca tcttgcatte cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

5 agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaagggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
ggtagacagg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
10 tccctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaacccacct 360
tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaaga gatgctgttg attctgtccat 420
tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
tgatggocca ggacacagt tggctcatgc ctacccacct ggacctgggc tttatggaga 600
15 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
cgttgtctgt catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca aactgaagc 720
tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaacccct 840
ggtagccaca aaatctgttc cttcgggagc tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatactg tttcttaaag acagatattt 960
15 ttggcgaaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
aggcatccat accctgggtt ttcctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
20 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
tagccagtc atggagcaag gcttccttag actaatagct gatgactttc caggagttga 1320
gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
acagtttgag tttgacccca atgccaggat cgtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
25 gttacattgc taggcgagat agggggaaga ggtgatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tgggttaattt ttctgcatg ttctgtgact 1560
gaagaagatg agccttgacg atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt 1740
30 ctt 1743

<210> 100
<211> 1467
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP11
<310> XM009873

40 <400> 100

45 atggctccgg ccgctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcgga cggccaccac 120
ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagcccgga 180
cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgtgt 240
ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 360
ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgatgtg 420
acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggcgtgctg acatcatgat cgacttcgac 480
50 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 540
ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
atcggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgcttctca cacctttcgc 720
taccactga gtctcagccc agatgactgc agggcgctc aacacctata tggccagccc 780
55 tggccactg tcacctccag gacccagcc ctgggcccc aggctgggat agaccaat 840
gagattgcac cgctggagcc agacgcccgc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctcgt 960
ggggggcagc tgcagcccgg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggcaca tttggttctt ccaaggtgct 1080
60 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtcctgggccc ccgcacccct caccagctg 1140
ggcctggtga ggttcccggt ccctgctgcc ttggtctggg gtcccgagaa gaacaagatc 1200
tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcaccggcg ttagacagt 1260

5 cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
gtgaaggatga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcttgactt ctttggtgtg 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

15 <400> 101
atgaagtctt ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaattg 180
20 aagggaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgcacgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
agggaaatgc caggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
tggagtaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttocatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaatc ctgacaattc agraccagct 1080
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttctcttg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200
atttcttctt tatggccaac cttgccatc ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag ttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggtttt ctaactttgt gaaaaaatt 1380
40 gatgcagctg tttttaacct acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gacctgggt atcccaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgaa gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaa 1620
45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<400> 102
atgcatccag gggctcctggc tgccttctc ttcttgagct ggactcattg tcgggcccctg 60
ccccttccca gtgggtgtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
55 cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcgcgg gaactctgaa ggagaatgca 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagctct tcttcggctt agagggtgact 240
ggcaaacctg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttctctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt cctcgaact cttaaatggt ccaaaatgaa ttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60 gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgatctcttt tgggaattaa gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgctggctca tgcttttct cctgggccaa attatggagg agatgcccat 600

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttgttgct 660
gcgcgatgagt tcggccactc cttaggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcctgatga cgaagtataa 780
gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcaggttga tgcggagctg 960
tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080
gacattctgg aaggttatcc caaaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
10 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200
caggtctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
atctattttt tcaacggacc catcacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
cgcgctcatgc cagcaaatte cattttgtgg tggttaa 1416

15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

<210> 103
<211> 1749
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP14
<310> NM004995

<400> 103
atgtctcccg ccccaagacc ccccgttgt ctctgctccc cctgctcac gctcggcacc 60
gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120
caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccacaca cacagcgctc accccagtc 180
ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaaagct 240
gatgcagaca ccataagggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttcaga caagtttggg 300
gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
gaggtgccc atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggcgcg cttcctggcc 600
catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tctggtggc tgtgcacgag 720
ctgggcccag ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcaccctt 780
taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
caactttatg ggggtgagtc aggggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
tcccggcctt ctgttctga taaacccaaa aacccacact atgggcccga catctgtgac 960
gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccag tggccagtc 1080
tggcggggcc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgtc 1140
ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
aagcacatta aggagctggg ccgagggtcg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
gagctcctca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagtc 1500
gcctgaggg actggatggg ctgccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
gccgtggtgc tgcccggtg gctgctgctc ctggtgctgg cgtggggcct tgcagtcttc 1680
55 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgctc cctgctggac 1740
aaggtctga 1749

<210> 104
<211> 2010
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP15

<310> NM002428

5

<400> 104

atgggcagcg acccgagcgc gcccggaagg cggggctgga cgggcagcct cctcggcgac 60
cgggaggagg cggcgcgcc gcgactgctg ccgctgctcc tgggtgcttct gggctgcctg 120
ggccttggcg tagcggcgga agacgcggag gtccatgccc agaactggct gcggctttat 180
10 ggctacctgc ctcagcccag ccgccatag tccaccatgc gttccgccc gatccttgcc 240
tcggcccttg cagagatgca gcgcttctac gggatcccag tcaccgggtg gctcgacgaa 300
gagaccaagg agtggatgaa gcggccccgc tggggggtgc cagaccagtt cgggggtacga 360
gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcggaag cgtacgccc tcaccgggag gaagtggaa 420
aaccaccatc tgaccttttag catccagaac tacacggaga agttgggctg gtaccactcg 480
15 atggaggcgg tgcgcagggc cttccgcgtg tgggagcagg ccacgcccct ggtccttcag 540
gaggtgccct atgaggacat ccggtgcgg cgacagaagg aggcgacat catggtactc 600
tttgctctg gcttccacgg cgacagctcg ccgtttgatg gcaccgggtg cttcttgccc 660
cacgcctatt tccctggccc cggcctaggc ggggacaccc attttgacgc agatgagccc 720
tggaccttct ccagcactga cctgcatgga acaaacctct tcctggtggc agtgcagag 780
20 ctgggcccag cgctggggct ggagcactcc agcaacccc atgccatcat ggcgcggtc 840
taccagtgga aggacgttga caacttcaag ctgcccagg acgatctccg tggcatccag 900
cagctctacg gtaccccaga cggtcagcca cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960
ccacggcggc caggccggcc tgaccacggc ccgcccggc ctcccagcc accacccc 1020
ggtgggaagc cagagcggcc cccaaagccg ggccccccag tccagcccag agccacagag 1080
25 cggcccagac agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggccatgctt 1140
cgccgggaga tgttcgtgtt caaggccgc tggttctggc gagtccggca caaccgcgtc 1200
ctggacaact atcccattgcc catcgggcac ttctggcgtg gtctgcccgg tgacatcagt 1260
gctgcctacg agcgccaaga cggctgtttt gtctttttca aaggtagacc ctactggtc 1320
tttcgagaag cgaacctgga gcccggtac ccacagcgc tgaccagcta tggcctggg 1380
30 atcccctatg accgcattga cagggccatc tgggtgggag ccacaggcca cacttcttc 1440
ttccaagagg acaggtactg gcgcttcaac gaggagacac agcgtggaga ccctgggtac 1500
cccaagccca tcagtgtctg gcaggggatc cctgcctccc cttaaaggggc cttcctgagc 1560
aatgacgcag cctacacctc cttctacaag ggacacaaat actggaaatt cgacaatgag 1620
cgcctgcgga tggagcccgg ctaccccagg tccatcctgc gggacttcat gggctgccag 1680
35 gagcacgtgg agccaggccc ccgatggccc gacgtggccc ggccgcccct caaccccac 1740
gggggtgacg agcccggggc ggacagcgca gagggcgacg tgggggatgg ggatggggac 1800
tttggggccg gggtaacaa ggacgggggc agccgctggg tgggtcagat ggaggaggtg 1860
gcacggacgg tgaacgtggt gatggtgctg gtgccactgc tggctgctgt ctgcgtcctg 1920
ggcctcacct acgcgctggt gcagatgcag cgcaagggtg cggcacgtgt cctgctttac 1980
40 tgcaagcgct cgctgcagga gtgggtctga 2010

<210> 105

<211> 1824

45

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP16

50

<310> NM005941

<400> 105

atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgtacag tctgcggaac ggagcagtat 120
55 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctacctc caccgactga cccagaatg 180
tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtgacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
60 ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagt aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcactc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600

5 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
gatgattttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggagagccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
gggaattttg tgttctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
cctgggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatattgat 1320
tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatatttg 1380
agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
15 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg cttttacgtat 1500
ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
catccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcatcttgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
20 gtttactactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 106
<211> 1560
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <300>
<302> MMP17
<310> NM004141

35 <400> 106
atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcatcctgg acgaggccac cctggccctg 60
atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccacaggc tcgcaggaga 120
cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaacc tgtcgtggag ggtccggacg 180
ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
aaggtctgga cgcacattgc gccctgaac ttccacgagg tggcgggag caccgccagc 300
atccagatcg acttctccaa ggccgacccat aacgacggct accccttoga cggccccggc 360
40 ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgccgggga caccactttt 420
gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540
atcatgcggc cgtactacca gggcccggtg ggtgaccgc tgcgtaagg gctccccctac 600
gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
45 cagcccagag agcctcccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccgcc 720
aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cggtgggcca gatccggggt 780
gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccc gcacctgggtg 840
tccctgcagc cggcacagat gcaccgctt cggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac tacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacaaatga caggacttat 1080
ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccgcc 1140
taccgccccc agagccccct gtggagggtg gtcccagca cgtggacga cggcatggcg 1200
55 tggctccgac gtgcctccta cttctccgt gggcaggag actggaaagt gctggatggc 1260
gagctggagg tggcaccgg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
gactcacagg ccgatggatc tgtggctgag ggcgtggacg cggcagaggg gcccccgccc 1380
cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcccgt tggacagcgg ccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107
10 atggaggcgc taatggcccc gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcgcgc cgcgcgccc tcatcaagtt ccccgcgat 120
gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacct ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagtgc 240
tttggactgc ccagacagc tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctgcgaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacct agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggg agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600
20 gttggggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgcgcatggg gagtactgca agttccctt ctgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttct ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agcctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtctt cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggcgcg acggatggct accgctggg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcctg agaccgcat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaagggtc cccctgtgtc ttcccttca ctttctggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccg ccgcagtgcg ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctctg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cgcctatggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260
atggcaccca ttacacctt caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgacctg gcaccggccc cacccccaca 1380
ctgggcccctg tctactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtgggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccactg 1500
35 gacaagccca tggggcccct gctgggtggc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaaccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacaaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctctgtt 180

	gttaaaaaaa	tccgagaaat	gcagaagttc	cttggattgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	aggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacctttc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaacccacc	ttacatacag	gattgtgaat	360
5	tatacaccag	at ttgcca aa	agatgctgtt	gattctgctg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
	tgggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaatgttt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tgggccaggg	attaatggag	atgcccactt	tgatgatgat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aattttatttc	tcgttgctgc	tcatgaaatt	660
	ggccactccc	tgggtctctt	tcactcagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
10	cactcactca	cagacctgac	tcggttccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tccctctatg	gacctccccc	tgactcccct	gagacccccc	tggtaccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaac	ctgggacgcc	agccaactgt	gatcctgctt	tgtcctttga	tgctgtcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatctttaaa	gacaggcact	tttggcgcaa	atccctcagg	960
	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgatctct	tcattttggc	catctcttcc	ttcaggcggtg	1020
15	gatgccgcat	atgaagttac	tagcaaggac	ctcgttttca	tttttaaagg	aatcaatttc	1080
	tggggccatca	gaggaaatga	ggtacgagct	ggatacccaa	gaggcatcca	caccttaggt	1140
	ttccctccaa	cogtgaggaa	aatcgatgca	gccattttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tatttctttg	tagaggacaa	atactggaga	tttgatgaga	agagaaattc	catggagcca	1260
	ggctttccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggattg	actcaaagat	tgatgtctgt	1320
20	tttgaagaat	ttgggttctt	ttattttctt	actggatctt	cacagttgga	gtttgacca	1380
	aatgcaaaga	aagtgcaca	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434
	<210>	109					
25	<211>	1404					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
30	<302>	MMP8					
	<310>	NM002424					
	<400>	109					
35	atgttctccc	tgaagacgct	tccattttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
	tttctgtgat	cttctaaaga	gaaaaataca	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagttc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagctc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactctgg	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgacagtgg	tggttttatg	300
40	ttaaacccag	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaacttga	cctacaggat	tcgaaactat	360
	acccacagc	tgtcagaggc	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgcat	cacctctcat	cttcaccagg	atctcacagg	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cggtgacaat	tctccatttg	atggacccaa	tggaatcctt	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaaggtatt	ggaggagatg	ctcattttga	tgccgaagaa	600
	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaatttggc	660
45	cattcttttg	ggctcgtctc	ctcctctgac	cctgggtgct	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcagggaaa	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaaccc	tatccaacct	actggaccaa	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
	aggtacttct	ggagaaggca	tcctcagcta	caaagagtgc	aatgaattt	tatttctcta	960
50	ttctggccat	cccttccaac	tggtatacag	gctgcttatg	aagattttga	cagagacctc	1020
	at tttcttat	ttaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	gctatgatat	tctgcaaggt	1080
	tatcccaagg	atatatcaaa	ctatggcttc	cccagcagcg	tccaagcaat	tgacgcagct	1140
	gttttctaca	gaagtaaaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
	caaagacaat	tcattggagcc	aggttatccc	aaaagcatat	caggtgcctt	tccaggaata	1260
55	gagagtaaag	ttgatgcagt	tttccagcaa	gaacatttct	tccatgtctt	cagtggacca	1320
	agatattacg	catttgatct	tattgtctcag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtagatatgg	ctga				1404
60	<210>	110					
	<211>	2124					
	<212>	DNA					

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

```
atgagcctct ggcagcccct ggtcctggtg ctccctggtg tgggctgctg ctttctgctg 60
cccagacagc gccagtccac ccttgtgtct ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120
gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt acactcgggt ggcagagatg 180
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgct ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240
cccagaccg gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgctgg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgcc 420
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgccgc tcaccttcac tcgctgttac 480
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcgg agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggcccggg cattcaggga 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccttgggca agggcgctcg ggttccaact 660
cggtttgga acgcagatgg cgcggcctgc cacttcccct tcatcttcta gggccgctcc 720
20 tactctgcct gcaccaccga cggctcgtcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggcttc tgccccagcg agagactcta caccaggac 840
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900
gcctgcacca cggacggctc ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggg gatggggggc 1020
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttacttttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcgc ctctggtgct ctaccacctc gaactttgac 1140
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttctt cgtggcggcg 1200
catgagttcg gccacgcgct. gggcttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttctactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320
30 cacctctatg gtctctgccc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgag 1380
cccacggctc ccccgacggg ctgccccacc ggacccccca ctgtccacct ctgagagcgc 1440
cccacagctg gccccacagg tccccctca gctggcccca cagggtcccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560
ttcgacgcca tcgaggagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg caggggccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgctgc ccgcgaagct ggactcggtc tttgaggagc ggctctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acaggcgctg cgggtgctggg cccgaggcgt 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg cccaggtga ccggggccct ccggaagtgg 1860
agggggaaga tgctgctgtt cagcgggcgg gcctctgga ggttcgacgt gaaggcgag 1920
40 atggtggatc cccggagcgc cagcgaggtg gaccggatgt tccccggggt gcctttggac 1980
acgcacgacg tcttccagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctgag 2124
```

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

```
atggctgacg ttttcccggg caacgactcc acggcgctctc aggacgtggc caaccgcttc 60
gcccgcgaaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaattcatc 120
gcgcgcttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctgggggttt 180
gggaaacaag gcttccagt ccaagtttgc tgttttggg tccacaagag gtgccatgaa 240
60 tttgttactt tttcttgtcc ggggtgctgg aagggacccg aactgatga cccaggagc 300
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgcgatca ctgtgggtca 360
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420
```

	aagcaatgcg	tcatcaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctoc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
5	attcctgata	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaaccaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcgaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagttcc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	cagggaaggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtga	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggtgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctct	gttgatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atgtgatggt	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagaggagc	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	caggggagtc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgctct	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcgcgcg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcacaa	gcccctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgccttc	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgtttgtgg	tgcacaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgctgac	aagggtccag	cctccgatga	ccccgcagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgcgcggc	480
	cgcattctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccacaa	ccatcaaatg	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagattttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcaggga	ccaaggtccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atgtgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gatttttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggtcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttctctga	cccagctcca	ctcctgtctt	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgttcttctt	acagagtaag	1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
 aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacacca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

15 <210> 113
 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> PKC delta
 <310> NM006254

25 <400> 113
 atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggagtc gacgttcgat 180
 gccacatct atgaggggag cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttcttgagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgaggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaacctagag 480
 tttatcgcca cttcttttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcacggcag atgactggc accgcgcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgcc caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggatgaagca gggattaaag 780
 tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcacat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctcccg 900
 agatcagact cagcctcttc agagcctgtt gggatatatc aggttttoga gaagaagacc 960
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac tcctgggcaa aggcagcttc 1080
 ggggaagggtg tgcttgagaa gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatgggtga gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tcccttttct acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgtgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
 ggggagagcc gggccagcac cttctcgggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggctct tctgtacgag 1620
 atgtcatttg gccagtcctc cttccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagtcctac 1680
 cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cggaacacat caaaatccac 1800
 cctttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttga gccacccttc 1860
 55 aggccaaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgccg cctctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggaaagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

```

atgtcgtctg gcacatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcacgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgctc cactcgctct tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggacccct atctgacggg gagcgtggac cagggtgcgc tgggcccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaacccac gtacaacgag gaggttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggccgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgctt cggacacctt cgagggttgg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cctttaccgg gaggtttact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccgatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcgaaggg gagtccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
cccacctact gctctcactg caggagtttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
cagtgccaag tgtgcacctg tctcgtccat aaacgctgcc atcatcta atgttacagg 660
tgtacttgcc aaacaatat taacaaagtg gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgcctctggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaa atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gcccctaact gtggggtaaa tgcgggtggaa 900
cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
25 ctcgctttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccg ccaaccctt tctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgttttt gatgagagc gagctcgctt ctatgctgca 1380
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgtttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tctgtttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatatc 1560
gctccagaga tctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgcctttt aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
ctgaaccatc gcaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatccc agaagatgtc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

```

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

```

atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
55 gcacggaaac acccgtacct tacccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180
ttttctgtca tggaaatagt aaatgggtga gacctcatgt ttcagattca gcgctccgca 240
aaattcgacg agcctcgctt acggttctat gctgcagagg tcacatcgcc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggctcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatgggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

```

gagtatggcc cctccgtgga ctggtggggc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
 ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
 gacgtgctgt acccagctctg gctcagcaag gaggtgttca gcatcttgaa agctttcatg 660
 5 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcga ggacgcatc 720
 aagcagcacc cattottcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
 ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
 acccggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
 gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgccctga 948

10
 <210> 116
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15
 <300>
 <302> PKC iota
 <310> NM002740

20
 <400> 116
 atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct ttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
 25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
 ttttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcatgtgtt cccttgtgta 300
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccactctaccg tagagggtgca 360
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggagc ccaaggatat 480
 aagtgcata actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
 30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcatgagag tttggatcaa 660
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
 ggctcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagtatatg caaagtactg 780
 35 ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
 gttaatatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
 tccaatcatc ctttccttgt tgggtgtcat tcttgctttc agacagaaaag cagattgttc 960
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaa 1020
 cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagataca 1200
 accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgtcctg aaattttaag aggagaagat 1260
 tatggtttca gtgttgactg gtgggtctct ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
 caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatgatg 1560
 atggagcaaa aacagggtgg acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55
 <210> 117
 <211> 2451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60
 <300>
 <302> PKC mu
 <310> XM007234

<400> 117

atgtatgata agatcctgct ttttcgcoat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatcttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtctttaa 240
 5 tgtgaagggg gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtctccctca ctgggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtctg ttattggctg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgcattccac 540
 10 tcttacaccc ggccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggccttg agtgcaaaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatgggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
 15 aacgcacagt gcgagatgca agatccagac ccagaccagc aggacgccaa cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaactt cagctttaat tctaatggg gccaatctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaat gtgggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttgggaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 30 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800
 cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatcctt ttctcaggt gaaactttgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 35 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctcgttg ggtcactcat ctatgtaagc 2040
 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatt 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaaag cgctacagt tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctac aggactatca gacctgttga gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 40 gagcgctaca tcacccatga aagtgtgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagcgtgtca gcatactatg a 2451

<210> 118
 45 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 50 <302> PKC nu
 <310> NM005813

<400> 118
 55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgcccagctc 120
 tctaattgaa gcttcagctc accatcactc accaactcca gaggctcagt gcatacagtt 180
 tcatttctac tgcaaatgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaag ctctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataaact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggctgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttgagg	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtcacatca	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgagggttg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atcttcagaa	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tctctgttct	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tgcgaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatatc	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttggtt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtcttttga	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttcacagaac	gaattactaa	attcatgggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcacagaca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttg	cacgcatcat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggt	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaagggtaca	accggttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatac	atggagagaa	2400
	atctctggtg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaataccag	atgatattgga	agaagatcct	taa			2673
40	<210> 119						
	<211> 2121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
	<400> 119						
50	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gogggctcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgccata	tcaacaagg	aagagtcac	cagatcattg	tgaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccacgt	ggagctctac	togctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatggtt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttctgg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcac	agcgcgggg	tgccatcaag	caggcaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacagg	ctaccagtc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccagcct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aaagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaaggt	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	caactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccggttga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
5	cctcaggcca	tttctcggga	gtctcgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atctttgcaca	aaatgtttgg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctc	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggt	agagaagaga	gttctttcct	tgccctggga	gcacccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgtttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagtccga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgaccacccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgcagcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcac	gaacccccgg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgcgc	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggtg	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcttgccc	gtcagtgca	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tcggggagaa	gacaaatcta	tctaccgccc	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccgaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcggggcg	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttccctg	tcggattaca	ctcgtgcttc	960
	cagacgacaa	gtcgggtgtt	cctgggtcatt	gagtagctca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcacgcgcc	tcaacttcc	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagtgggac	1140
	aacgtccctc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	gggtggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctcca	tgtttttaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccg	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

<400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgtctta cctccaccat 60
gccaaagtgg cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggccctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttccctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaatggt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25 <210> 122
<211> 624
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct ccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgtc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccctgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
atcctcatga tccggtacct gagcagtcag ctggggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgta agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540
agcaccacca gcgccctgac ccccggacct gccgcgccc ctgccgacgc cgagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tggtctctgc tcgccgctgc gctgctcccc 60
ggtcctcgcg aggcgcccgc cgccgcgcgc gccttcagat ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccc acgcggggcg gggcacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5 cggtctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
 agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcatgccac gggagggtgtg tatagatgtg 420
 10 gggaaggagt ttggagtcgc gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgc tgaacaccag cagcagctac 540
 ctacagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccaa accagtaaca 600
 atcagttttg ccaatcacac ttctgcccga tgcagtgtc aactggatgt ttacagacaa 660
 15 gttcattcca ttattagacg ttccctgcca gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gatattatgt tttcctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggacccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgcctgtaaa 960
 20 acaaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgccag 1020
 tgtgtatgta aaagaacctg ccccagaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaca 1140
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggatatttca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcattattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

20 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185

30 <400> 124
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
 ctgggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggtgct tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 35 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggtgagggc tcaaaagttt taccagtatg 240
 gactctcgct cagcatccca tgggtccact aggtttgctg caactttcta tgacattgaa 300
 aactaaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggaggtgg ccagtgaagc ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc cccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctggtgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 40 acctcgtaca tttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
 ttagtgcctg ttaaagttgc caatcataca ggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac ttgtctctat tgacatgcta tgggatagca acaaatgtaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc tggaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 45 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cggttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 cccaaagatc taatccagca ccccaaaac tgcagttgct ttgagtgcaa agaaagtctg 900
 gagacctgct gccagaagca caagctattt caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgcccctttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

50 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577

60 <400> 125
 atggccttgg ccggggcccc tgcgggcggc ccatgcgcgc cggcgttggg ggccctgctc 60
 ggggcccggc cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120


```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccgcgg cccttgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacaccag tgcgcgcgg 240
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggttgacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggac agctcggggc agaggccgac atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtacac ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
aagggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcac ccagctcatt 540
gccaaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgccctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc cctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggctac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccggtgac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcatc 1200
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

```

```

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

```

```

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

```

```

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
tcccgggtac aagtccccgg tggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtgggtcgca tgtttt 166

```

```

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

```

```

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccagggtca agtccccggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

```

```

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

```

```

<400> 128

```

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
 accttggtcac cgcactataa gctgttcttc gctaggctca tatggtgggtt acaatatattt 120
 atcaccagggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggggc 180
 cgcgatgccg tcatctctct cagctgcgcg atccaccag agctaatttt taccatcacc 240
 5 aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggttggtat aaccaagtgt 300
 ccgtacttcg tcgcgcgaca cgggtctcatt cgtgcatgca tgctgggtgcg gaaggttgct 360
 ggggggtcatt atgtccaaat gggtctcatg aagtgggccc cactgacagg tacgtacgtt 420
 tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgccgtg 480
 gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
 10 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgccgcag ggggagggag 600
 atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

<210> 129
 15 <211> 161
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 20 <302> NS4A
 <310> AJ238799

<400> 129
 25 gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
 gcagcgtgggt cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgcga 120
 gggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagt c 161

<210> 130
 30 <211> 783
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 35 <302> NS4B
 <310> AJ238799

<400> 130
 40 gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
 gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120
 tccaagtggc ggacctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
 atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
 gcattcacag cctctatcac cagcccgcct accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
 45 ctgggggggat ggggtggccg ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
 ttggcaggtt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaagggt catgagcggc 480
 gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
 ctagtctctg gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtggggcc aggggagggg 600
 gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctccccc 660
 50 acgcactatg tgcctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
 accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
 tgc 783

55 <210> 131
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

60 <300>
 <302> NS5A
 <310> AJ238799

<400> 131
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgatttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tcccccttctt ctcatgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagtctg gcggggcgac ggcatcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgcc 300
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggtgctg gttgcacagg 480
 tacgtctcag cgtgcaaac cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caatacctg ttgggtcaca gctcccatgc gagccgaac cggacgtag agtgctcact 600
 tccatgtctg ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccctgca tgactccccg gacgtgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaagtatc cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccataatggg acgccgggat 960
 tacaaccctc cactgttaga gtcttgaag gaccggact acgtccctc agtggtacac 1020
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caagggcct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gagtctgact cctccatgcc ccccttgag 1260
 ggggagccgg gggatccgga tctcagcgac gggctcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccataca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtaca 120
 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggtcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcggttaa ccacatccgc 360
 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
 45 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtgtctcc 540
 accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcataatgac 660
 acccgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgttgtg acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggtatcg ccggtgcgc 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaagcggct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacct 960
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa cgagcctacg ggccttcacg 1020
 55 gaggtatga ctagatactc tgccccccct ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgctc ctccaatgtg tcagtgcgc acgatgcac tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta ccccaaccac cccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggtaggg aacatcatca tgtatgcgc cacttgtgg 1260
 gaaggatga tctgatgac tcattcttcc tagctcagga acaacttga 1320
 60 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggctt atgcctcagg aaacttgggg taccgcccct gcgagctctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccc 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcggttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cgggttcattg ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatttatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggtgcctac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120
 20 aatcttttctt ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgcgggcccc aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtgaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcggttcctt gacaccatgc acctgcccga 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccgggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgccccctc gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480
 gaggggttgc gaaggcgggt gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggg 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtccccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggccc 600
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gcactaaggt gccggctgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttggt ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctagggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgcgcagcgt ggttgcctct 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatcgg cacagtctct gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgtcgcgagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggcctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cagccccgcc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggctcacc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggacaaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg cttaaagccta cgtgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataacaaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

<400> 134
 atgaagaaga cacaacttg gattctcact tgcatttatc ttcagctgct cctatttta 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgac ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac ctgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttgagacc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttgag ccttatactg gaagaagata 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atggtccccct cggtcggaca gctcgccttg ttctgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgctg agtgacagacc cgcccggtggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccat ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaactgc 180
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgcggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtggtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccagggtccg aaaacactgt gagtgggtgcc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgccttcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 40 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagccccct gcggggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggagattcc cgcggaacccg gctgcccctg ggagccagtg ccctctgtgt cgtgggtcctc 120
 tgttggtctc acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcga ccctgcccct ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300
 atggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttggtacc 540
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccactcttga gggtttatta tacactgtca 720
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaaaccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctggtg 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

ttccatgccca tgcccagagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
 agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF14
 <310> NM004115

15 <400> 137
 atggccgcgg ccacgcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcacatc tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcccgcgc aagatcccca gctcaagggt atagtgaacca gggtatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 acagggttgt atatatgccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaacta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcacaa 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
 <211> 1503
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
 <302> gag (HIV)
 <310> NC001802

40 <400> 138
 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
 ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120
 ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
 ctgggacagc tacaacctc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
 acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
 45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
 gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
 caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
 gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
 ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtgggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
 50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcatgca 660
 gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
 agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
 atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
 agcattctgg acataagaca aggaccaaaag gaaccttta gagactatgt agaccggttc 900
 55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
 ttgttgggtcc aaaatgcgaa ccagattgt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
 gctacactag aagaaatgat gacagcatgt cagggagtag gaggaccggg ccataaggca 1080
 agagttttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
 ggcaattttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
 60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtgt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
 caccaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
 tacaaggga ggcaggga ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcaactcttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
 taa 1503

5

<210> 139
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

10

<300>
 <302> TARBP2
 <310> NM004178

15

<400> 139
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gcctcaaac acctcaaag ggggagcatg 300
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gtaacccag ttccatctgt agtcctaacc 420
 aggagccccc ccattggaact gcagccccct gtctccctc agcagctctga gtgcaacccc 480
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
 25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
 ttcattgaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcggccaaa 660
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtgggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
 ccagggtgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
 30 agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgcctgt cctcagttag 900
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gaggcctgag 960
 ggactctgcc agtgcctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccggc gtgccctgca gtacctcaag 1080
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35

<210> 140
 <211> 219
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

40

<300>
 <302> TAT (HIV)
 <310> U44023

45

<400> 140
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
 gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg tttcataaca 120
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

55

<210> 141
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

60

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau ggu 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc agguugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggu 24

<210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

10 <400> 146
ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 150
ccacaugaag cagcagacu u 21

<210> 151
<211> 21
<212> RNA
10 <213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
15 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 151
gucgugcugc uucauguggu c 21

20 <210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

30 <400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc 24

35 <210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist.

45 <400> 153
acaggaugag gaucguuucg ca 22

50 <210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 154
ugcgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

15 <400> 155
gaugaggauc guuucgcaug a 21

20 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

30 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

35 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 157
acaggaugag gaucguuucg caug 24

50 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

65 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

70 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcuaugug gguc 24

10 <210> 160
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgc gcaa 24

25 <210> 161
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gagcgaga ag 22

40 <210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugc gcucaugug g 21

55 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugc gcucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

<210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccgucgcu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

- <400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa 22
- 5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist
- 15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

